

ANNEE 1971

THESE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

M TROUILLER Bernard

Né le 15/02/44 à Saint-Julien-en-Genevois 74

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE..... 19..

LA MALADIE PERIODIQUE
CHEZ L'ENFANT

A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS
PERSONNELLES

PRESIDENT : M MOZZICONACCI , PROFESSEUR

Année 1971

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

M. TROUILLER Bernard

Né le 15/02/44 à Saint-Julien-en-Genevois (74)

L A M A L A D I E P E R I O D I Q U E

C H E Z L ' E N F A N T

A propos de six observations

personnelles

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur



LA MALADIE PERIODIQUE

CHEZ 'L' ENFANT

A propos de six observations
personnelles

Je dédie particulièrement cette thèse

à Marie-Caroline ma femme

et à Jean-Maxence mon fils

A ma famille

ma belle famille

A mes amis

Je remercie particulièrement Monsieur Le Professeur MOZZICONACCI

d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse - Qu'i trouve ici

l'expression de ma très vive et respectueuse gratitude -

Je remercie Monsieur Le Professeur Agrégé Jacques VIALATTE

et

Monsieur Le Professeur Agrégé Jean PAUPE

de m'avoir inspiré le sujet de cette thèse et accueilli dans leur Service

A mon regretté Maître

Monsieur Le Professeur Henri WELTI

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris

qui fut toujours d'une stricte gentillesse à mon égard

A tous mes Maîtres

Bien que ne comportant pas de critères biologiques spécifiques, la maladie périodique constitue une entité clinique de mieux en mieux individualisée. Le début est souvent précoce dans l'enfance et le pronostic en est sévère, dominé par les néphropathies.

Nous avons suivi aux Enfants Malades, dans le service du Professeur Agrégé Jacques VIALATTE, six enfants présentant tous les signes habituels de cette affection. A leur propos et d'après les données de la littérature, nous avons repris les éléments toujours discutables du diagnostic et du pronostic.

Notre plan sera le suivant :

- I HISTORIQUE
- II OBSERVATIONS CLINIQUES
- III ETUDE CLINIQUE
- IV EXAMENS COMPLEMENTAIRES
- V ANATOMIE PATHOLOGIQUE
- VI DIAGNOSTIC
- VII PATHOGENIE
- VIII PRONOSTIC
- IX TRAITEMENT
- X CONCLUSIONS

I

- HISTORIQUE -

Bien que les premiers cas de Maladie Périodique furent signalés par HEBERDEN en 1816 et OSLER en 1895 (29) qui rapportent le cas de plusieurs malades atteints de purpura et d'érythème avec des crises douloureuses abdominales à rechutes suivies de complications rénales ; la connaissance de la Maladie Périodique est assez récente.

CATTAN et MAMOU (9) publient en France les premiers cas de Maladie Périodique sous le nom de "Rhumatisme entéro-allergique en Tunisie" en 1925. Puis ALT et BARKER en 1930 (2) rapportent l'observation d'un jeune Arménien présentant des poussées fébriles et des crises douloureuses abdominales et articulaires.

En 1937 ALTHAUSEN (29) puis SIEGAL en 1945 (39) mettent l'accent sur certaines particularités de la Maladie Périodique sur le plan clinique, ALTHAUSEN insistant sur le caractère familial de l'affection et sa survenue avec une plus grande fréquence chez les Israélites et les Arméniens, SIEGAL mettant l'accent sur les manifestations abdominales et leur fréquente association avec des douleurs articulaires et de la fièvre. Cet auteur rapporte ses observations sous le nom de "Péritonite parosystique bénigne" et insiste sur la fréquence des manifestations allergiques chez ses malades et leurs collatéraux.

En 1949, des auteurs américains rapportent de nombreux cas de syndromes variés n'ayant en commun avec les premiers syndromes décrits, que leur désespérante tendance à la répétition et l'échec de toute tentative de traitement. Ils en concluent qu'il ne s'agit plus d'une maladie autonome mais d'un groupe de maladies très différentes cliniquement mais ayant comme dénominateur commun le caractère périodique.

Ce ne sera qu'en 1951 avec CATTAN et MAMOU (9) que la première étude d'ensemble de la Maladie sera faite. Ils appelèrent Maladie Périodique l'association d'un syndrome douloureux abdominal et articulaire et d'un syndrome fébrile. Ils exclurent de la Maladie Périodique les divers syndromes périodiques et soulignent la fréquence et la gravité de l'atteinte rénale.

A partir de 1952, de nombreux travaux français et étrangers confirmeront les études princeps de CATTAN et MAMOU.

CAMATTE (6), BENHAMOU (4), SIGUIER (36), ce dernier insista avec LAGRUE (26) sur les formes atypiques de la Maladie ; SEBAOUM (37) dans sa thèse en 1954 insista sur la fréquence de l'atteinte rénale.

- En 1955, MAMOU (29) apporte la preuve anatomique d'une amylose rénale à propos d'une observation chez une malade atteinte de la Maladie Périodique.

- En 1958, HELLER (43) et SOHAR insistent sur les particularités ethniques de la Maladie au sein même de la race israélite.

EHRENFELD en 1961 (13) et SIEGAL (39) en 1964 mettent l'accent sur les différentes atteintes viscérales au cours de la Maladie Périodique.

PATTE et MERY insistent sur les particularités de l'amylose dans la Maladie à travers une étude au microscope électronique (34).

Après les études de SARLES et BERNARD (36) sur la laparoscopie, le caractère macroscopique et microscopique des lésions fit l'objet d'une étude approfondie par Charles DEBRAY et ses collaborateurs (10).

MELEKIAN insista sur les difficultés du diagnostic de l'affection.

DROZ dans sa thèse fait une étude synthétique de la Maladie à propos de huit cas observés dans le service du Professeur MOZZICONACCI (11).

Enfin, en 1970, MAMOU (30) fit une communication sur l'intérêt des immunodépresseurs dans le traitement de la Maladie Périodique.

I I

- O B S E R V A T I O N S -

OBSERVATION N°1.

L'enfant A... NASSIM, Israélite Marocain est adressé dans le Service à l'âge de 13 ans pour maladie périodique, syndrome néphrotique et amylose rénale.

La maladie a débuté à l'âge de 2 ans par des douleurs articulaires et abdominales survenant par crise à intervalle régulier. Entre les crises, les parents ne constatent aucune anomalie - A l'âge de 10 ans, apparaît un syndrome néphrotique avec de volumineux oedèmes des membres inférieurs - C'est alors qu'est découverte une amylose dont le diagnostic est confirmé par une biopsie rectale qui révèle des dépôts amyloïdes dans la muqueuse. Après avoir été hospitalisé plusieurs fois à l'hôpital de Marrakech, il est ensuite transféré dans le service du Professeur SACREZ à Strasbourg. A son arrivée, l'examen révèle :

Un hydrothorax et une ascite associés à une albuminurie variant de 3 à 10 gr par 24 H, une hypoprotidémie à 38,5 g/l, une hyperlipémie à 21 g/l et une hypercholestérolémie à 5,70 g/l. L'électrophorèse révèle 30% d'albumine, 35% d'alpha2 globulines et 21% de gamma globulines ; la vitesse de sédimentation est élevée : 97/102.

Tous ces signes patents, sur le plan clinique et biologique de syndrome néphrotique, sont associés à des signes de néphrite chronique comme en témoignent les perturbations des épreuves fonctionnelles rénales et l'urée sanguine à 0,80 g/l.

L'amylose est confirmée par la biopsie rectale qui montre au niveau des artérioles de la sous-muqueuse des dépôts amyloïdes métachromatiques et quelques dépôts du même type dans le chorion.

Un traitement est institué comportant six perfusions de 100 gr d'Albumine, une antibiothérapie associant Extencilline : 1 million, Terramycine : 1 gr et de l'aldactone : 300 mg par 24 H qui dû être arrêtée vers le dixième jour car mal tolérée - Enfin un régime riche en protides et peu salé est prescrit.

L'état de l'enfant s'améliore et il sort du service.

Quelques mois plus tard, il est réhospitalisé aux Enfants Malades pour des douleurs abdominales et articulaires qui se sont surajoutées à l'atteinte rénale.

Antécédents personnels

Huitième enfant issu de parents Israélites Marocains ; aucun antécédent pathologique notable jusqu'à l'âge de 2 ans, date d'apparition des manifestations douloureuses articulaires et abdominales.

Antécédents familiaux

- Une soeur Nicole, âgée de 22 ans présente depuis 1950 des douleurs abdominales et articulaires, de la température et une vitesse de sédimentation accélérée.

En juillet 1969, découverte d'une albuminurie avec cylindrurie et augmentation de l'urée sanguine avec une vitesse de sédimentation accélérée.

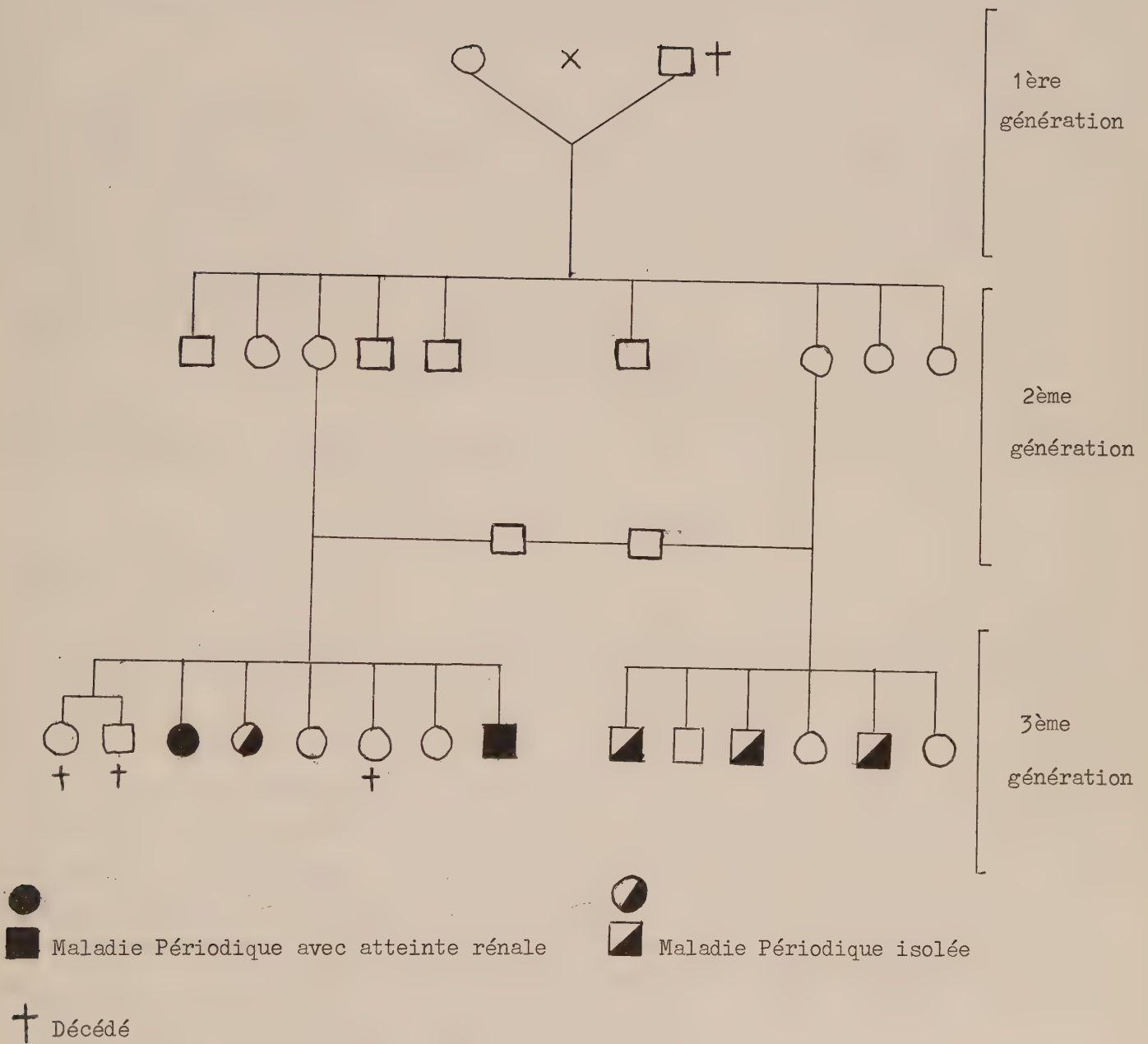
- Une autre soeur Monique, âgée de 20 ans présente depuis 1961 des accès caractéristiques de maladie périodique sans atteinte rénale.

- Des jumeaux, une soeur et un frère sont décédés 24 H après leur naissance.

- Une soeur est décédée à un an et demi d'une complication respiratoire de la rougeole.

- Parmi les cousins germains, trois garçons 22 ans, 17 ans et 14 ans sont atteints de maladie périodique sans manifestation rénale.

- Arbre Généalogique -



A l'examen clinique, on note :

Une hépatomégalie discrète ; la rate est percutable sur trois travers de doigt, la palpation des fosses lombaires est douloureuse, mais les reins ne sont pas perçus - Les paupières sont infiltrées, les gencives congestives saignant facilement. Il existe une circulation collatérale à la partie supérieure du thorax et à la partie externe des fosses iliaques.

Sur le plan biologique

- Hémogramme : 2 800 000 GR/mm³ - 10 800 GB/mm³ dont 80% de neutrophiles.
- Vitesse de sédimentation : 142/150.
- Calcémie : 60 mg/l.
- Cholestérolémie : 2,25 g/l.
- Lipides totaux : 8,50 g/l.
- Electrophorèse des protides : 15,2% de alpha₂ globulines
23% de gamma globulines.
- Urée sanguine : 2,50 g/l.
- Compte d'Addis : 1 445 hématies par minute
et
323 leucocytes par minute.
- Urée urinaire : 7,40 g/l.
- Protides urinaires : 2,30 g/l.

La biopsie rénale révèle un rein dont l'aspect et la consistance sont normaux - L'examen histologique pratiqué par le docteur HABIB porte sur un prélèvement du pôle inférieur qui permet d'étudier environ 35 glomérules ; trois d'entre eux conservent deux ou trois anses capillaires perméables. Partout ailleurs, on observe le même aspect : le dessin du flocculus est conservé, mais toutes les anses capillaires sont oblitérées par une substance finement craquelée, acellulaire, prenant faiblement les colorants du collagène, mais fortement le rouge congo et donnant une métachromosie avec le cristal violet ; dans de nombreux glomérules, les cellules ont complètement disparu. Parfois, il existe quelques cellules sur le versant épithélial de la membrane basale. On observe la même dégénérescence amyloïde des artérioles préglomérulaires. Dans les artères interlobulaires, la même substance amyloïde s'infiltré entre les cellules de la couche musculaire.

Les tubes sont altérés, le plus souvent atrophiés, réduits à quelques cellules, parfois entourés d'une vitrée épaissie. Plus rarement, ils sont dilatés et bordés par un épithélium atrophique. En quelques points, les tubes atrophiés sont noyés dans des flaques de substance amyloïde.

Enfin, il existe une fibrose interstitielle diffuse modérée.

En Conclusion :

L'étude histologique de ce prélèvement montre bien qu'il s'agit d'une amylose rénale aboutissant à une oblitération artériolo-capillaire presque complète. L'examen histologique du prélèvement péritonéal montre des dépôts amyloïdes dans la paroi musculaire des artères de moyen calibre. Il s'agit donc d'une amylose rénale clinique, biologique et anatomique, dont le pronostic sévère est dominé par une insuffisance rénale grave ; les autres éléments du syndrome restant au second plan.

Le traitement institué associe :

- une médication vitamino-calsique
- du chloraminophène à la dose d'un comprimé et demi par jour avec contrôle de l'hémo-gramme et de l'urée sanguine tous les quinze jours.
- un régime riche en protides et pauvre en graisses.

En Résumé :

- 1°) Il s'agit d'un Israélite Marocain de 13 ans.
- 2°) Les premières manifestations de la Maladie Périodique débutent à l'âge de 2 ans associant :
 - un syndrome articulaire douloureux
 - un syndrome abdominal douloureux
 - une splénomégaliesurvenant par crise à intervalle variable, sans manifestations cliniques inter-critiques.
- 3°) A 10 ans, apparaît un syndrome néphrotique d'origine amyloïde (diagnostic confirmé par biopsie rénale). Ce syndrome néphrotique s'accompagne d'un degré sévère d'insuffisance rénale rendant le pronostic très péjoratif pour ce jeune garçon.
- 4°) A noter que dans la fratrie, une soeur est atteinte de Maladie Périodique compliquée d'amylose, une autre soeur présente une Maladie Périodique sans amylose ainsi que trois cousins germains.

Il faut donc noter que seuls les enfants d'une même lignée sont atteints, les parents et les grands parents étant indemnes de toute affection.

OBSERVATION N°2

L'enfant S.... Maggy, âgée de 11 ans, est adressée dans le Service par le Docteur KATZ de Nancy pour un syndrome articulaire douloureux et fébrile avec anémie.

Antécédents familiaux

Issue de parents consanguins (cousins germains) d'origine israélite et d'Afrique du Nord.

Histoire de la maladie

A l'âge de 8 ans apparaissent :

* des douleurs articulaires

siégeant électivement aux chevilles, associées à une rougeur, un gonflement à ce niveau et entraînant une impotence fonctionnelle prononcée.

* de la fièvre

mais ce syndrome n'accompagne pas toutes les crises. Ces crises se répètent à intervalle variable et sont calmées par l'association, aspirine - calcium, mais même sans traitement, elles durent trois jours puis disparaissent avec résolution sans séquelle.

* des douleurs abdominales

à type de colique sans trouble du transit soulagées par la flaviastase.

Ce tryptique symptomatique se reproduit selon une séquence bien déterminée :

- la température est le premier signe quand elle est présente : 38,5° pendant deux ou trois heures.
- les douleurs articulaires lui succèdent pendant deux à trois jours puis s'atténuent pour faire place aux douleurs abdominales de durée variable.

Sur le plan biologique, un taux d'antistreptolysine à 600 unités et une anémie modérée sont les seuls résultats d'examens complémentaires qui nous ont été communiqués.

Un épisode douloureux abdominal avec contracture, température à 40° et constipation fait hospitaliser l'enfant à l'hôpital de Colmar dans le service du Professeur LAVSEKER qui confirme le diagnostic de maladie périodique soulevé par le Professeur KATZ.

L'enfant est alors adressée dans le Service aux Enfants Malades en Août 1967.

A son entrée, l'examen révèle seulement :

- une splénomégalie discrète, une paleur et un abdomen souple avec une cicatrice d'appendicectomie.

Le bilan biologique révèle :

- Hémogramme : 4 290 000 GR/mm³ - 4 000 GB/mm³ avec 56% de neutrophiles.
- Vitesse de sédimentation : 5/10
- Electrophorèse des protides : 11,8% d'alpha₂ globulines
24,7% de gamma globulines.
- Antistreptolysines : 240 unités par ml.

Les signes cliniques en faveur de la maladie périodique sont discrets - Mais l'enfant n'était pas en crise quand elle a été examinée et le diagnostic ne peut être affirmé - Elle sort du service avec une prescription de nivaquine qui s'était révélée efficace lors des crises antérieures à raison de 300 mg par 24 H.

En résumé :

- 1°) Il s'agit d'une petite fille de 11 ans, issue de parents consanguins (cousins germains) et Israélites d'Afrique du Nord.
- 2°) Les premières manifestations de la maladie remontent à l'âge de 8 ans, marquées par :
 - un syndrome articulaire douloureux
siégeant aux chevilles, s'accompagnant de rougeur, de gonflement et d'impotence fonctionnelle prononcée.
 - un syndrome fébrile
inconstamment retrouvé au cours des crises.
 - un syndrome douloureux abdominal
à type de colique qui fut associé à l'épisode de contracture abdominale.
- 3°) Les signes biologiques évoluent par crises ; en dehors des crises, seule l'augmentation des alpha₂ et gamma globulines fut retrouvée. Le diagnostic dans ce cas est très difficile à affirmer, l'enfant étant vue en dehors des poussées.
- 4°) Il faut insister sur le plan thérapeutique sur l'efficacité de la nivaquine lors des crises antérieures à raison de 300 mg par jour.

OBSERVATION N°3

L'enfant R.... Michèle, d'origine israélite marocaine, est née le 3 février 1960.

Histoire de la maladie

* A 3 ans 3 mois, épisode de fièvre à 39° de début brutal avec frisson, pâleur, refroidissement des extrémités, quelques heures plus tard, apparition de douleurs abdominales coupant la respiration, paroxystiques, s'étendant à tout l'abdomen prédominant parfois à un côté, elles s'associent à des douleurs articulaires de l'épaule et de la cheville.

Cette crise douloureuse cède à l'aspirine en moins d'une heure mais se reproduit quatre à cinq heures plus tard avec moins d'intensité.

Parfois, le lendemain de la crise, survient une diarrhée qui persiste 24 heures environ.

* En Août 1964, l'enfant a 4 ans 6 mois. Nouvelle crise avec altération importante de l'état général, qui cède elle aussi à l'aspirine.

* En Juin 1965, nouvel épisode identique.

* En Août 1965, une crise particulière faite de nausées survient suivie trois jours plus tard de douleurs abdominales calmées par l'aspirine. La crise dure 48 heures puis se reproduit après une période d'accalmie de 24 heures. L'enfant est alors conduite à la consultation du service et hospitalisée.

* Une cinquième crise se produit la nuit de son hospitalisation, identique aux précédentes et qui rétrocede sous l'action de l'aspirine. Le lendemain, les signes fonctionnels ont disparu et l'examen est strictement normal.

Le bilan biologique montre une élévation des alpha₂ globulines à 13,5% et de la vitesse de sédimentation à 22/45. Les autres explorations sont normales et l'enfant sort du service avec un traitement symptomatique.

Durant 1966 et 1967, les crises marquées par des nausées, des douleurs abdominales et une fièvre à 38,5° se reproduisent tous les dix jours environ. Les douleurs sont calmées par de l'aspirine et surtout par le Carudol dont l'action fut plus rapide, deux heures environ.

* En Février 1968, à l'occasion d'une crise, on pratique un compte d'Addis qui révèle 2 530 hématies/minutes et 5 520 leucocytes/minute.

La fréquence des crises augmente à partir d'Août 1968, mais les douleurs rétrocedent avec l'association : Aspirine - Carudol (deux gelules par jour).

Sur le plan biologique, on constate :

- Vitesse de sédimentation : 45/87.

- Hémogramme : 4 430 000 GR/mm³ - 14 600 GB/mm³ dont 74% de neutrophiles.

Le compte d'Addis est normal. Il n'y a pas d'albuminurie. Le même traitement est poursuivi.
* En Décembre 1968, les crises deviennent bi-hebdomadaires mais moins intenses et moins prolongées.

Un nouveau bilan biologique révèle :

Un Addis perturbé avec 1 252 hématies/minute - 11 160 leucocytes/minute.

L'hémogramme montre 3 770 000 GR/mm³ - 10 600 GB/mm³ dont 79% de neutrophiles.

Il n'y a pas d'albuminurie.

On institue un traitement associant deux suppositoires de Carudol par jour et deux cuillères à café trois fois par jour de Périactine.

Durant le premier semestre de 1969, l'enfant présente quelques épisodes douloureux abdominaux sans arthralgie ni poussée fébrile.

Durant le deuxième semestre, les douleurs abdominales surviennent toutes les semaines avec vomissement malgré le Carudol et la Périactine - A chaque fois l'examen est normal - Sur le plan biologique, seule l'anémie est retrouvée. Le traitement est modifié et associé : Tandéril, deux comprimés un jour sur deux, Alcacyl vitaminé B, deux comprimés un jour sur deux, Périactine dont on ne change pas la dose.

Depuis son nouveau traitement, l'enfant va mieux. Si les arthralgies ont disparu, les douleurs abdominales persistent une fois par semaine mais sont diminuées d'intensité. Le bilan biologique est normal.

L'enfant est examinée régulièrement tous les mois à la consultation ; des modifications thérapeutiques sont apportées : Dihydroergotamine, Butazolidine, Amidopyrine, Dogmatil, Librax, Glifanan mais sans grande amélioration.

* En Mai 1970, à la suite d'une crise intense, un traitement par le Plaquénil (deux comprimés par jour) est institué. Après quatre semaines de traitement, aucune crise sévère ne s'est produite, l'Hémogramme est satisfaisant. A l'occasion d'un départ en vacances, le Plaquénil est arrêté en Juin 1970. Aucun traitement n'est entrepris.

Au cours de l'été, l'enfant ne se plaint que deux fois seulement de douleurs abdominales vite calmées par l'Aspirine.

En Résumé :

- 1°) Il s'agit d'une petite fille de 10 ans, d'origine israélite marocaine, dont les troubles débutent à l'âge de 3 ans, associant :

- un syndrome fébrile
fièvre à 39° avec frisson et sueur.
- un syndrome douloureux abdominal
- un syndrome douloureux articulaire
siégeant à l'épaule et à la cheville.

Ces éléments cliniques évoluent par poussées séparées par des phases d'accalmie.

Des altérations intermittentes de la fonction rénale ont été retrouvées à deux reprises.

- 2°) Sur le plan thérapeutique :

Un certain nombre de médicaments se sont avérés efficaces :

- l'acide acétylsalicylique isolé ou associé aux dérivés de la pyrazolidine.
- l'hexahydropyrazine à raison de 200 mg par 24 heures.
- l'hydroxy-chloroquine à raison de 400 mg/24 heures pendant un mois a été suivi d'un effet remarquable puisqu'aucune crise sévère n'est survenue ni même après l'arrêt du médicament.

OBSERVATION N°4

L'enfant E.... Gad, né le 10 octobre 1963, entre dans le Service en Décembre 1968 pour syndrome abdominal douloureux épisodique.

L'enfant est issu de parents Israélites Marocains.

Histoire de la Maladie

La première crise douloureuse abdominale remonte à l'âge de 3 mois associant : gêne respiratoire, fièvre à 38°, douleurs abdominales diffuses. A l'âge de 2 ans, nouvel épisode douloureux avec fièvre mais il s'agit cette fois de douleurs articulaires, siégeant au niveau des hanches et gênant la marche.

De Décembre 1967 à Janvier 1968, l'enfant a été hospitalisé dans le service du Professeur WEILL où tous les examens pratiqués furent normaux.

Depuis des crises douloureuses se reproduisent à intervalle de quinze jours, la durée des crises variant entre quelques heures et deux jours.

Après avoir évoqué le diagnostic d'épiphyssite de la hanche et devant la négativité des examens pratiqués, le diagnostic de maladie périodique est suspecté et l'enfant est adressé dans le Service.

Aux dires du père, les bonbons et les chocolats seraient responsables des crises douloureuses abdominales mais le bilan allergologique et les tests alimentaires pratiqués furent négatifs.

L'examen clinique est normal, en dehors d'une limitation de la rotation interne de la hanche droite. Sur le plan biologique, une légère accélération de la vitesse de sédimentation est notée.

Les crises douloureuses ayant cessé et l'examen de l'enfant étant strictement normal, celui-ci sort du Service.

Trois mois plus tard, l'enfant est réhospitalisé.

A l'examen on note : un foie légèrement augmenté de volume, un ictère cutanéomuqueux et chez cet enfant, qui présente en outre des urines foncées et des selles partiellement décolorées, la rate n'est pas perçue. Biologiquement, on constate des sels et des pigments biliaires dans l'urine.

Transaminases : GO : 1 500 Unités - GP : 870 Unités.

Hémogramme : ~~A~~ 110 000 GR/mm³ - 6 000 GB/mm³ dont 38% de neutrophiles.

Vitesse de sédimentation : 35/60

Protidémie : 72 g/l

Protéinurie : 0,10 g/l

Cholestérolémie : 0,85 g/l

Test de HANGER : + +

Lipémie : 5 g/l

Complexe prothrombique : abaissé

Huit jours plus tard les urines reprennent leur caractère normal - Au dixième jour d'hospitalisation, apparaissent des douleurs abdominales calmées par la Viscéralgine.

L'examen révèle :

Un abdomen souple, mais douloureux, une hépatomégalie et une splénomégalie modérées, une fièvre à 38,5°. Le chirurgien consulté élimine une urgence abdominale.

Différents examens sont demandés à nouveau :

Transaminases : subnormales.

Tests hépatiques inflammatoires : normaux.

Electrophorèse : augmentation des alpha₂ globulines et des gamma globulines respectivement à 11,6% et 30%.

Vitesse de sédimentation : 66/80

Hémogramme : 3 020 000 GR/mm³ - 9 800 GB/mm³ dont 75% de neutrophiles - en outre on note 5,4% de réticulocytes.

Une biopsie rectale pratiquée est normale.

En raison du taux élevé de réticulocytes, une origine hémolytique à l'anémie est recherchée sans résultat.

Les crises douloureuses abdominales se répétant, leur prédominance dans la fosse iliaque droite et la constatation d'une défense pariétale, une appendicectomie est décidée et pratiquée par le Docteur BEUZART à la clinique chirurgicale des Enfants Malades (service du Professeur PELLERIN).

Par une incision horizontale, il aborde la cavité péritonéale qui contient du liquide dont on fait un prélèvement. L'appendice est très inflammatoire - Ligature du méso et de l'appendice - Le grêle est très fragile avec de nombreux ganglions mésentériques - Pas de diverticule de MECKEL, ni d'invagination iléo-iléale ou iléo-caecocolique - Deux ganglions sont prélevés pour étude anatomo-pathologique.

A l'ouverture, l'appendice a un aspect inflammatoire et des parois épaissies.

L'étude histologique pratiquée par le Docteur Guy GRAND montre des lésions d'appendicite aigüe suppurée : la paroi appendiculaire est envahie de cellules inflammatoires polymorphes et la muqueuse est par endroit nécrotique - La réaction inflammatoire déborde dans le méso - Le ganglion est très oedématié, en état de stase lymphatique. Il n'a pas été observé de dépôts amyloïdes.

Il s'agit donc d'une appendicite aigüe suppurée avec adénite d'accompagnement chez un enfant atteint de maladie périodique.

Les suites opératoires étant satisfaisantes, l'enfant sort du Service avec un traitement à base de Melleril et un régime sans résidu.

Les crises se renouvellent mais moins intenses que précédemment :

Elles associent - température à 39°

- douleurs abdominales

- arthralgie de la tibio-tarsienne droite.

Le reste de l'examen est normal ; seule la rate est percutable.

A chaque crise, la vitesse de sédimentation est accélérée ; entre les crises, l'enfant ne souffre pas et toutes les explorations sont normales.

En Résumé :

- 1°) Il s'agit d'un enfant de 7 ans Israélite d'Afrique du Nord.
- 2°) Le début des troubles remonte à l'âge de 3 mois associant :
 - * douleurs abdominales diffuses
 - * température à 38°
 - * douleurs articulaires.
- 3°) Une des crises fut caractérisée par une atteinte hépatique.
- 4°) Les crises se répètent à intervalle variable et selon une symptomatologie variée avec toujours l'un des trois syndromes voire même plusieurs.
- 5°) Entre les crises, l'enfant est normal et ne se plaint de rien.
- 6°) Quant au traitement, il reste purement symptomatique à chaque crise.

OBSERVATION N°5

L'enfant K.... Chantal 11 ans, entre dans le Service le 3 Mai 1967 pour des douleurs aiguës du mollet gauche ayant débuté trois semaines plus tôt.

Elle est issue de parents Israélites de Tunisie. Aucun antécédent personnel ou familial notable.

Histoire de la Maladie

A l'âge de 8 ans, apparition d'arthralgies, au niveau des chevilles avec oedème et rougeur, calmées par le repos.

Ces arthralgies s'accompagnent de douleurs abdominales intenses durant 48 heures environ. Un hémogramme et une vitesse de sédimentation pratiquée au décours de la crise sont normaux. Dans le doute d'une urgence chirurgicale, une appendicectomie est pratiquée mais elle n'a pas fait disparaître les crises douloureuses.

A son arrivée dans le Service

L'examen clinique est normal, mais on retrouve le mollet gauche dur, violacé et augmenté de volume.

On pratique un bilan biologique :

- Hémogramme : 4 560 000 GR/mm³ - 6 800 GB/mm³ dont 65% de neutrophiles.
- Vitesse de sédimentation : 26/58.
- Electrophorèse des protides : hypoalbuminémie 49,1% et hypergammaglobulinémie 20,8%.
- Protéinurie : discrète 0,30 g/l.

Une radiographie du péroné et du tibia gauche ne révèle aucune anomalie. Quelques jours plus tard, des signes cliniques s'étant amendés, l'enfant sort du Service.

Un mois après, elle présente à nouveau des douleurs vives du mollet gauche, avec gonflement, augmentation de la chaleur locale et rougeur. Cette douleur oblige l'enfant à rester étendue. Il existe un oedème le long de la face antéro-interne du tibia avec une petite rainée de lymphangite et une augmentation de la chaleur locale. Le mollet est tendu dans son ensemble, sensible, le maximum de la douleur est situé en regard de la zone inflammatoire. Il n'y a pas d'hydarthrose, pas d'adénopathie, ni aucune cause locale susceptible d'expliquer cette lymphangite.

L'examen révèle par contre une discrète splénomégalie et une petite exophtalmie mais la thyroïde est normale.

Deux jours après l'admission apparaissent des douleurs abdominales.

Les radiographies sans préparation de l'abdomen sont normales.

Un traitement associant Microlax et antibiotiques fait régresser tous les troubles ; seule la vitesse de sédimentation reste accélérée.

Quatre mois plus tard, l'enfant est revue en urgence pour des douleurs abdominales diffuses, ayant débuté 36 heures auparavant avec vomissement, constipation et température à 39°. Chantal est hospitalisée d'urgence.

A son entrée, l'abdomen est douloureux dans son ensemble avec une légère défense, le toucher rectal réveille une douleur dans les culs de sac droit et gauche, la langue est saburrale - Les radiographies de l'abdomen faites en urgence ne montrent aucun niveau liquide, ni calcul, ni d'image évoquant un volvulus sur bride.

Un hémogramme est effectué : 4 260 000 GR/mm³ - 10 000 GB/mm³ dont 84% de neutrophiles.

L'enfant par prudence est montrée au chirurgien qui ne pose aucune indication opératoire.

Un traitement à base de Carudol fait disparaître les douleurs abdominales mais l'abdomen reste un peu météorisé et il persiste une défense sous-ombilicale et de la fosse iliaque droite.

On complète le bilan biologique :

- Vitesse de sédimentation : 40/70.

- Calcémie : 96 mg/l.

- Compte d'Addis : 17 500 GR/mn --
38 500 GB/mn.

- Fibrine : 6,8 g/l.

- Protéinurie : 0,40 g/l.

- Epreuve au rouge congo normale.

Le diagnostic de Maladie Périodique est porté sur : * la fièvre

* les douleurs abdominales

* les douleurs articulaires

survenant par crises plus ou moins rapprochées, avec, entre les crises, une phase d'accalmie totale où l'aspect de l'enfant est strictement normal.

En Résumé :

- 1°) Il s'agit d'une petite fille de 11 ans d'origine israélite tunisienne.

- 2°) Les premières manifestations de la Maladie débutèrent à l'âge de 8 ans associant :

- arthralgies avec oedème et rougeur de l'article atteint.
- ~~syndrome~~ syndrome douloureux abdominal avec au cours d'une crise une réaction péritonéale qui fait pratiquer une appendicectomie sans grand résultat sur les douleurs.
- douleur du mollet qui est dur, violacé et augmenté de volume.
- la fièvre est inconstante au cours des accès.

Les crises se répètent selon un rythme variable. Une de ces crises fut particulière par l'existence d'une exophtalmie, fait remarquable car jamais décrite dans la littérature, exophtalmie isolée sans signe d'atteinte thyroïdienne, ni centrale apparente et purement transitoire.

- 3°) Sur le plan biologique :

- accélération de la vitesse de sédimentation
- hypo-albuminémie
- hypergammaglobulinémie
- protéinurie et altération importante du compte d'Addis faisant réserver le pronostic dominé par l'amylose bien que l'épreuve au rouge congo soit négative.

- 4°) Sur le plan thérapeutique :

Le traitement par le Carudol s'est révélé très efficace sur l'élément douloureux abdominal.

OBSERVATION N°6

L'enfant H.... Cathy âgée de 10 ans entre dans le Service le 9 Avril 1969 adressée par le Docteur RIET pour arthralgies du coude gauche et douleurs abdominales apparues à l'âge de 10 ans.

Antécédents personnels

Issue de parents Israélites de Tunisie, aucun antécédent notable n'est constaté jusqu'à l'âge de 18 mois, date à laquelle l'enfant présente une primo-infection tuberculeuse qui est traitée en Tunisie pendant un an avec du Rimifon. Durant la première enfance, elle présente une bronchite asthmatiforme traitée par des corticoïdes, des otites et des rhino-bronchites à répétition jusqu'à l'âge de 10 ans où l'on pratiqua une amygdalectomie et une adénoïdectomie.

Antécédents familiaux

Aucun antécédent notable n'est à constater.

A son arrivée dans le Service, on note :

- des adénopathies cervicales bi-latérales, plus nettes à droite qu'à gauche et légèrement douloureuses, quelques adénopathies axillaires ; la rate n'est pas perçue.
- en dépit des douleurs, l'abdomen est souple dans son ensemble ; seule une légère défense sous-ombilicale est notée.
- le coude gauche est douloureux avec impossibilité de l'étendre, mais il n'y a ni oedème, ni rougeur, ni augmentation de la chaleur locale.
- la température est normale.

Des examens sont pratiqués.

- Hémogramme : 4 470 000 GR/mm³ - 12 400 GB/mm³ dont 49% de neutrophiles.
- Vitesse de sédimentation : 58/82.
- Compte d'Addis : 2 891 hématies/mn ;
413 leucocytes/mn.
- Culot urinaire : stérile.

Deux jours après son admission, les adénopathies cervicales semblent augmenter de volume, l'enfant est très asthénique, a une température de 38° et se plaint de douleurs au niveau des coudes, des genoux et de la nuque.

Après six jours d'hospitalisation, un nouveau bilan est pratiqué :

- Compte d'Addis : normal avec 840 hématies/mn
moins de 100 leucocytes/mn.
- Hémogramme : 4 040 000 GR/mm³ - 17 000 GB/mm³ dont 71% de neutrophiles.
- Vitesse de sédimentation : 45/60.

Au total, depuis son hospitalisation :

Installation d'une température à 38,5° - hyper-leucocytose avec polynucléose, accélération de la vitesse de sédimentation, le cliché pulmonaire pratiqué révèle des images de tuberculose ancienne, le myélogramme est normal ainsi que le cardiogramme. L'enfant se plaint d'arthralgies multiples : coude, poignet, aux membres supérieurs, toutes les articulations aux membres inférieurs. La pression des masses musculaires est douloureuse ; la rate est percutable.

Cette symptomatologie nous amène à discuter quatre diagnostics :

- * Polyarthrite chronique évolutive : mais ce sont les adénopathies cervicales qui prédominent.
- * Collagénose : mais le Waaler-Rose est négatif.
- * Hémopathie réticulaire : mais il n'y a pas d'anomalie médullaire ou sanguine en faveur de ce diagnostic.
- * Maladie Périodique : dont l'hypothèse est maintenue.

On complète le bilan par une électrophorèse des protides qui révèle une augmentation globale des différentes fractions globuliniques et une hypo-albuminémie.

En raison de la perturbation transitoire du compte d'Addis, on pratique une biopsie rectale ; mais la recherche d'amylose est négative.

Deux jours plus tard, les douleurs articulaires ont totalement disparu. La marche est possible. Seule une température à 39° persiste et dure une quinzaine de jours accompagnée de sueurs nocturnes.

Une biopsie d'un ganglion cervical est faite et révèle un aspect exsudatif avec au centre du ganglion une plage de nécrose caséuse évoquant une adénite tuberculeuse typique faisant instituer un traitement spécifique associant :

Rimifon : 500 mg et Trévintix : 500 mg par jour.

Le traitement est bien supporté dans les premiers jours, mais la courbe thermique oscille toujours entre 37° et 38° - La vitesse de sédimentation reste élevée à 120/128.

Un fond d'oeil et une biopsie musculaire pratiqués sont strictement normaux.

Après un mois d'hospitalisation, les douleurs abdominales réapparaissent, c'est alors que l'on prescrit du Synactène-retard (une injection intra-musculaire d'un mg tous les deux jours). On assiste alors à une rémission spectaculaire de tous les symptômes cliniques :

Les adénopathies régressent, les manifestations douloureuses disparaissent, la température se fixe à 37° et l'enfant qui était anorexique se remet à manger.

Devant cette amélioration spectaculaire qui se prolonge après un traitement d'essai de cinq jours, on décide de diminuer les doses de Synactène-retard pour le remplacer progressivement par le Cortancyl 50 mg un jour sur deux.

Devant l'efficacité remarquable du traitement, on décide la sortie de l'enfant avec une prescription de : Rimifon : 500 mg par jour

Trévintix : 500 mg par jour

Cortancyl : 50 mg un jour sur deux

associé à de la Mycostatine et de la Vitamine B6.

Quand on revoit l'enfant un mois plus tard, elle va bien : pas de température, ni d'asthénie depuis sa sortie ; l'appétit est conservé - Seul, un épisode d'arthralgie du genou droit après une longue marche est noté.

L'examen révèle quelques ganglions cervicaux indolores et mobiles, le foie déborde d'un cm le rebord costal mais toutes les articulations sont libres et indolores.

Un bilan biologique est effectué :

- Hémogramme : 4 600 000 GR/mm³ - 6 400 GB/mm³ dont 43% de neutrophiles.
- Vitesse de sédimentation : 5/11.
- Fibrinémie : 3,30 g/l.
- Examen cyto bactériologique des urines : normal

On poursuit le traitement antituberculeux aux mêmes doses, mais devant l'amélioration de l'état clinique, on diminue progressivement le Cortancyl.

L'enfant est alors perdue de vue pendant quatre mois et quand elle revient consulter, elle se plaint de douleur de la cheville gauche et du mollet depuis une semaine. On apprend par ailleurs que la mère a arrêté tout traitement depuis deux mois. Enfin Cathy présente une adénopathie jugulo-carotidienne gauche et est fébrile. L'hémogramme est normal mais la vitesse de sédimentation est accélérée à 40/63. La recherche des cellules de Hargrave est négative, le compte d'Addis est normal. Après cinq jours d'hospitalisation, la température se maintient à 37° ; seule la vitesse de sédimentation est accélérée : 23 à la première heure.

Le seul problème est celui d'une adénite traitée de façon insuffisante dans l'enfance.

Le traitement antituberculeux est renforcé : Rimifon : 600 mg/24h.

Rifampicine : 600 mg/24 h.

Revue le 10 Décembre 1970, l'enfant est toujours en rémission : pas de fièvre, pas d'arthralgies, pas de douleurs abdominales depuis 6 mois. Les adénopathies ont totalement disparu.

Le traitement antituberculeux est arrêté.

En Conclusion :

- 1°) Il s'agit d'une petite fille de 10 ans qui à l'âge de 18 mois présente une primo-infection tuberculeuse insuffisamment traitée ; ce qui entraîne l'existence d'une adénite cervicale dont la nature tuberculeuse est prouvée par biopsie ganglionnaire.

- 2°) D'autre part cette enfant d'origine tunisienne et israélite présente les premiers symptômes d'une Maladie Périodique à l'âge de 10 ans dont les manifestations cliniques sont :

* un syndrome articulaire

douleur de siège variable selon les crises, s'accompagnant parfois d'une impotence fonctionnelle.

* un syndrome musculaire

douleur de siège là aussi variable, spontanée ou provoquée par la palpation.

* un syndrome douloureux abdominal

douleur à type de coliques diffuses à tout l'abdomen, sans contracture mais parfois associée à une défense de la région ombilicale.

* un syndrome fébrile

d'intensité variable.

Les quatre syndromes évoluent par poussées et s'associent de façon diverse, suivies de rémissions au cours desquelles l'examen clinique est strictement normal.

- 3°) Biologiquement

Lors des poussées, on retrouve souvent une leucocytose avec polynucléose neutrophile, une augmentation des différentes fractions globuliniques avec chute des albumines à l'électrophorèse, des anomalies du compte d'Addis et une Albuminurie discrète mais la recherche de l'amylose a été négative.

- 4°) Pronostic et traitement

Les discrètes perturbations, bien que transitoires de la fonction rénale, font cependant réserver le pronostic, en dépit d'une biopsie rectale normale, les lésions d'amylose pouvant apparaître tardivement dans l'évolution de la Maladie.

Il faut souligner l'action remarquable du Synactène-retard et des Corticoïdes tant sur la tuberculose ganglionnaire que sur les différents éléments cliniques et biologiques de la Maladie Périodique.

I I I

- E T U D E C L I N I Q U E -

A) LE TERRAIN

- 1°) Ethnie et répartition géographique

C'est avec SIEGAL aux Etats-Unis (39), SOHAR et HELLER (21) en Israël, que fut mis l'accent sur le caractère ethnique de la Maladie qui frappe dans 90% des cas des Israélites et des Arméniens.

Ces auteurs montrèrent que les Israélites non Aschkénazis (originaires du pourtour méditerranéen) étaient pratiquement les seuls atteints, tandis que les Israélites Aschkénazis (originaires d'Europe centrale) n'étaient que très rarement porteurs de la Maladie.

En fait, si l'origine ethnique constitue un argument important, elle n'a pas de valeur absolue.

En effet, on admet aujourd'hui que 10% environ des Israélites atteints de la Maladie sont de race Aschkénazie.

De même, un certain nombre d'observations de Maladie Périodique ont été publiées (SIGUIER (41), MAMOU (29)) chez des sujets ni Israélites, ni d'origine méditerranéenne: Brésiliens, Américains du Nord, Canadiens surtout, Chinois, Belges et même Français.

Dans nos six observations, tous nos malades sont Israélites et originaires d'Afrique du Nord.

- 2°) Caractère familial et héréditaire

La Maladie Périodique atteint le plus souvent plusieurs membres d'une même famille. Ainsi dans notre observation n°1 :

- une soeur de Nassim présente une Maladie Périodique compliquée d'amylose.
- une autre soeur est atteinte de Maladie Périodique isolée.
- Parmi les cousins germains :
trois garçons sont atteints de Maladie Périodique non compliquée.

Dans la littérature :

BERNARD et COIGNET (5) à Marseille en 1963, sur 27 cas de Maladie Périodique chez l'enfant, retrouvent dans 8 cas le caractère familial et héréditaire.

SIEGAL en 1964 (39) note ce fait dans sept observations sur une série de 27 cas. SOHAR et HELLER (21) sur une série de 232 cas retrouvent ce caractère dans 75% des cas.

Ces auteurs soulignent que les malades appartiennent presque toujours à la même génération et sur les 232 cas étudiés intéressant 143 familles, une seule génération est atteinte dans 103 familles et dans dix familles un des parents est atteint.

Ces auteurs insistent dans leurs observations sur le fait que, dans les familles atteintes par la Maladie, une consanguinité relativement élevée est retrouvée (16% de mariages consanguins chez les parents).

D'autres auteurs ont constaté que la consanguinité est plus élevée dans la race non Aschkénazie ; ce qui explique la plus grande fréquence de la Maladie chez ceux-ci.

Dans nos observations, la notion de mariage consanguin est retrouvée dans un cas sur six (observation n°2).

SOHAR et HELLER (44) ont en 1967 étudié 215 générations où il y avait des sujets malades. Ils ont noté que tous les parents de ces sujets étaient bien portants et sur un total de 1177 descendants, 325 étaient atteints par l'affection : soit 26%.

D'autre part, le rapport : malades - sujets bien portants étant de 0,34 ces auteurs concluent que la Maladie se transmet suivant le mode autosomique récessif non lié au sexe, puisque garçons et filles peuvent être atteints.

- 3°) Le sexe de ces malades

Si on se réfère aux données de la littérature :

- SOHAR et HELLER (43) notent une proportion de trois garçons pour deux filles dans leur série de 325 cas.
- SIEGAL (39) quant à lui trouve un rapport à peu près identique sur sa série de 50 cas.
- Sur nos six observations, nous trouvons quatre filles atteintes pour deux garçons.

- 4°) Age de début de la Maladie

Selon de nombreux auteurs dont CATTAN (8), la Maladie Périodique atteint le sujet jeune et dans 90% des cas, débute avant l'âge de 20 ans, le plus souvent vers 2 ou 3 ans.

Dans nos observations, les premières manifestations apparurent avant 10 ans. Dans le cas n°4, la Maladie débuta à 3 mois.

- 5°) Facteurs déclenchants

En général, il est vrai, aucun facteur déclenchant les poussées de la Maladie n'est retrouvé. Parfois, certaines circonstances favorisent l'apparition des crises sans que rien ne puisse expliquer la relation de cause à effet.

C'est ainsi que pour le jeune Gad E.... (observation n°4) certains aliments furent à l'origine de crises douloureuses.

Pour DROZ (11), ce sont les vaccinations qui, à plusieurs reprises, furent l'agent déclenchant.

Une fatigue prolongée provoqua une gonalgie chez Cathy H.... (observation n°6).

En fait, si certains facteurs ont pu occasionner des poussées douloureuses et fébriles, il ne faut pas pour autant établir une relation trop affirmative car d'autres crises chez ces mêmes malades sont apparues sans facteurs déclenchants.

B) LA SYMPTOMATOLOGIE

La Maladie Périodique est une affection d'évolution chronique durant de longues années parfois une existence entière.

Dans les formes typiques, elle est faite de manifestations aiguës paroxystiques dont le caractère essentiel est d'être récidivant.

Ces manifestations paroxystiques sont de trois types :

- 1) Manifestations douloureuses articulaires
- 2) Manifestations douloureuses abdominales
- 3) Manifestations fébriles

- Ces manifestations qui constituent le tryptique de la Maladie peuvent être présentes toutes les trois, mais il arrive que l'une d'entre elles soit absente rendant alors le diagnostic plus difficile.

- A ces trois manifestations caractéristiques, on a tendance à associer un quatrième signe de constatation très fréquente : la splénomégalie.

En fait, dans la littérature, on trouve des manifestations très diverses que l'on étudiera en fin de ce chapitre.

Fait essentiel, entre les crises, l'enfant ne souffre pas - Mais ces crises se répètent selon un laps de temps variable et finissent à la longue par retentir sur l'état général de l'enfant.

Enfin, si les accès paroxystiques sont à eux seuls compatibles avec une longue survie, le pronostic vital est dominé par la survenue de lésions rénales qui bien qu'elles ne soient pas constantes sont très fréquentes.

Ces atteintes rénales feront l'objet d'un chapitre particulier.

Nous allons étudier à présent les différentes manifestations cliniques de la Maladie Périodique dans le détail.

- 1°) Les manifestations douloureuses articulaires

a) Le siège

Il est très variable pouvant frapper tous les types d'articulations.

Si le genou et la tibiotarsienne sont les articulations les plus souvent atteintes ; d'autres sièges peuvent être notés :

Ainsi dans nos observations, on a pu voir :

- une atteinte de l'épaule (observation n°3)
- une atteinte de la coxo-fémorale (observation n°4)
- une atteinte de la nuque (observation n°6)

Il n'en reste pas moins que dans chacun de nos cas, le genou ou la tibio-tarsienne a été le siège du processus douloureux au moins à une des crises.

Le siège des phénomènes douloureux est très variable au cours des accès paroxystiques :

Si dans le deuxième cas, seule la tibio-tarsienne fut touchée ; dans l'observation n°6, le siège fut variable atteignant selon les crises :

le coude, le genou, la nuque, le poignet et la cheville.

Cette variabilité dans le siège fut également notée dans nos observations 3 et 4.

b) Le caractère de l'atteinte

Si la douleur en est le signe fondamental, parfois d'autres signes s'y associent :

-a)- oedème et augmentation de la chaleur locale

Ils furent constatés dans nos observations 2,3 et 5.

-b)- Gène fonctionnelle

Elle est assez fréquente, plus ou moins prononcée, pouvant même réaliser une impotence fonctionnelle totale.

Jamais de choc rotulien n'a été mis en évidence.

c) La durée de la crise

Elle est variable selon les cas, allant d'un à trois jours.

d) Evolution et traitement

Pour intense qu'elle soit, la crise douloureuse, dans toutes nos observations, évolue vers la résolution sans séquelle.

- Par ailleurs, les radiographies pratiquées au cours des accès n'ont révélé aucune anomalie osseuse.

- Quant au traitement, il est le même que pour les autres symptômes et fera l'objet d'un chapitre à part.

Au total :

Ces arthralgies sont très polymorphes tant dans leur siège que dans l'intensité de la douleur et des signes accompagnateurs.

Elles surviennent selon un pourcentage variable suivant les auteurs, mais tous sont d'accord pour dire qu'elles sont loin d'être constantes.

Quant à leur date de survenue par rapport aux deux autres syndromes du tryptique, les avis divergent :

- Selon certains, dans 40% des cas, elles sont inaugurales, pouvant précéder de plusieurs années les autres signes cliniques de la Maladie et posant alors de nombreux problèmes diagnostique réalisant tout aussi bien l'aspect d'une monoarthrite que celui d'une polyarthrite. Nous développerons ce problème plus à fond au chapitre diagnostique.

- Pour d'autres auteurs, elles sont contemporaines des manifestations abdominales et fébriles, mais elles resteraient au second plan ou passeraient même inaperçues.

- 2°) Les manifestations douloureuses abdominales

pratiquement constantes, elles furent présentes dans nos six observations.

- a) Le type de la douleur

Elle réalisa dans toutes nos observations des coliques en règle diffuses, parfois cependant prédominant d'un côté de l'abdomen (observation n°3).

- b) Les signes associés

Bien qu'isolées dans nos observations 3 et 4, ces douleurs s'associent le plus souvent à un certain degré de défense parfois de contracture au cours d'une crise faisant poser le diagnostic d'une urgence chirurgicale (observation n°4) et il ne faut pas hésiter alors à consulter un chirurgien qui, ou bien éliminera une urgence, ou bien dans le doute opérera le malade.

A côté de la défense abdominale, on note fréquemment des troubles du transit à type de constipation. On remarque ce fait dans nos observations 3 et 5.

Mais à côté de la constipation, d'autres troubles digestifs peuvent être rencontrés : C'est le cas de la jeune Michèle R.... (observation n°3) qui, à l'occasion d'un épisode douloureux abdominal très intense, présenta à plusieurs reprises au décours de la crise, une diarrhée pendant 24 heures environ.

Ces manifestations douloureuses abdominales peuvent se présenter dans deux contextes différents :

- * Tantôt associées aux autres éléments clinique et l'on pourra, certes non sans difficultés, parfois, les rattacher à la Maladie Périodique.

- * Tantôt isolées et révélatrices, c'est le problème des urgences chirurgicales que nous aborderons au chapitre diagnostique.

Au total :

Ces manifestations douloureuses abdominales sont très polymorphes dans leur aspect, leur intensité et leur siège. Elles peuvent, bien que rarement, être absentes du Trépied clinique.

Elles évoluent, comme les douleurs articulaires, par crise à intervalle variable et entre les crises, l'enfant ne souffre absolument pas et l'examen de l'abdomen est normal.

- 3°) Les manifestations fébriles

Ce signe est pratiquement constant dans la Maladie Périodique - Cette température peut revêtir différents types, selon la littérature.

a) Tantôt elle simule l'accès palustre

Des accès brutaux de température, accompagnés de frissons et de sensation de froid dans tout le corps précèdent une crise sudorale, pouvant récidiver suivant un rythme tierce ou quarte, faisant évoquer un paludisme s'ils sont isolés.

b) Tantôt l'accès accompagne les crises douloureuses articulaires ou abdominales

Il débute quelques heures après la crise douloureuse et disparaît avant que ne cesse le syndrome douloureux.

c) Dans certains cas enfin la fièvre est atypique

Elle se prolonge plusieurs jours en plateau faisant évoquer, si elle est associée à une leucocytose, le diagnostic de toutes les fièvres au long cours.

Dans nos six observations, la fièvre n'était pas constante lors de tous les accès paroxystiques de la Maladie.

Dans notre observation n°3, la jeune Michèle R.... présenta au cours d'une crise une brusque ascension thermique à 39° avec frisson, pâleur et extrémités froides précédant de quelques heures des douleurs abdominales et des douleurs articulaires, mais cet élément ne fut constaté qu'à une seule reprise.

Dans l'observation n°6 de la petite Cathy H...., la fièvre est survenue par accès, durant plusieurs jours parfois pendant plus d'une semaine, mais il est difficile dans ce cas précis de faire la part exacte de ce qui revenait à la Maladie Périodique et à l'adénite tuberculeuse.

Il en résulte de la lecture de nos observations que bien qu'elle se soit manifestée pour tous nos malades au moins à un des accès, la fièvre est un symptôme loin d'être constant.

A ces trois manifestations caractéristiques de la Maladie Périodique :

- * manifestations douloureuses articulaires
- * manifestations douloureuses abdominales
- * manifestations fébriles

on a tendance à y ajouter un quatrième signe de constatation très fréquente chez ces enfants = la splénomégalie.

- 4°) La Splénomégalie

Selon EHRENFELD (13), on la rencontre dans 40% des cas. Elle est de volume généralement modéré.

Il est à noter d'autre part qu'elle n'est pas présente lors de toutes les crises.

Dans notre série elle fut perçue (percutable ou palpable) cinq fois sur six. Notons que dans les cas 5 et 6 la rate n'a été perçue qu'au cours d'une seule crise.

EHRENFELD (13) note encore la fréquente association splénomégalie et atteinte rénale. Ainsi selon cet auteur, toute altération de la fonction rénale associée à une splénomégalie doit faire suspecter l'existence d'une amylose.

A côté de ces quatre manifestations d'évolution cyclique qui ont donné le nom à l'affection que nous étudions, un certain nombre de localisations particulières peuvent survenir selon une fréquence variable au cours de l'évolution de la Maladie.

Il en est une qui domine toutes les autres de part sa gravité mettant en jeu le pronostic vital : c'est l'atteinte rénale que nous allons étudier en détail.

Les néphropathies de la Maladie Périodique

- En dehors de toute atteinte rénale, la durée de vie des malades n'est pas modifiée.
- Mais leur survenue bouleverse le pronostic de cette affection qui devient alors très péjoratif.

- CATTAN et MAMOU (9) en 1952 rapportèrent les premiers cas de néphropathies dans le cadre de la Maladie Périodique.

Ils soulignèrent le fait que l'atteinte rénale est en règle postérieure aux autres manifestations de la Maladie et qu'il n'y avait aucun rapport entre la gravité des signes cliniques habituels de la Maladie, leur date d'apparition et la survenue des manifestations rénales (5 à 30 ans selon J.J. MERY et D. PATTE (30)).

- Aussi, étant donné ce laps de temps, il est rare que ces néphropathies apparaissent avant l'âge de 10 ans.

- Sur quinze observations MERY et PATTE (30) rapportèrent 5 cas ayant débuté avant 15 ans. Grâce aux travaux de HELLER (21), l'atteinte rénale de la Maladie Périodique doit être considérée à présent comme étant l'expression d'une amylose rénale dans le cadre d'une amylose généralisée d'évolution chronique et irréversible qui rend le pronostic sombre.

Les différents degrés de l'atteinte rénale observée au cours de la Maladie Périodique sont tout à fait superposables aux différents stades évolutifs de l'amylose.

Le degré minime d'atteinte rénale correspond aux formes latentes, muettes cliniquement et biologiquement, mais confirmée par une biopsie systématique. Selon HELLER et SOHAR (23), c'est le stade préclinique. En fait, le plus souvent, les atteintes rénales constatées correspondent à une néphropathie glomérulaire chronique ayant toutes les particularités des néphropathies amyloïdes.

- La Protéinurie est le signe retrouvé le plus constamment par MERY en France (33) et HELLER en Israël (23) ; discrète, intermittente, isolée sans atteinte des fonctions rénales. A ce stade, elle est une découverte d'examen systématique.

- A un stade plus avancé, la protéinurie devient permanente, importante et fait partie d'un syndrome néphrotique avec son cortège clinique et biologique.

- A un stade encore plus tardif de l'évolution, l'insuffisance rénale apparaît d'aggravation progressive. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pratiquement jamais dans le cadre de ces néphropathies d'atteinte vasculaire à type d'hyper-tension.

Dans notre série, nous avons à travers l'observation n°1, une amylose typique avec ses caractères cliniques, biologiques et histologiques. Cette amylose est en outre compliquée d'un degré d'insuffisance rénale grave et à travers cette observation, nous pouvons voir le véritable problème de la Maladie Périodique sur le plan pronostic : l'existence ou non d'atteinte rénale.

Chez ce garçon, les premières manifestations cliniques de la Maladie Périodique sont apparues à l'âge de 2 ans. Ce n'est que huit ans plus tard que l'on vit se constituer un syndrome néphrotique dans le cadre d'une amylose qui très vite se compliqua d'insuffisance rénale avec un taux d'urée sanguine dépassant deux grammes.

Il est évident que chez cet enfant présentant une amylose généralisée, (puisque des dépôts amyloïdes ont été retrouvés dans le péritoine) et un degré d'insuffisance rénale grave, alors qu'il n'est âgé que de 13 ans, le pronostic vital est très péjoratif et à court terme.

A côté de ce cas dramatique, nous avons relevé trois autres observations avec néphropathies :

Observation n°4

où il s'agit d'un degré minime d'atteinte rénale à type de protéinurie transitoire à 0,10 g/l qui ne fut retrouvée qu'à un seul examen et qui apparut cinq ans après les premières manifestations de la Maladie.

Observation n°5

Chantal présenta trois ans après le début de la Maladie :

- une protéinurie importante de l'ordre de 1 g/l
- une perturbation du compte d'Addis avec 17 500 hématies/mn
38 500 leucocytes/mn
- une hypoprotidémie
- une augmentation globale des différentes fractions globuliniques à l'électrophorèse
- une fibrinémie à 6 g/l
- une épreuve au rouge congo normale.

Observation n°6

Cathy présenta les premières manifestations de la Maladie à 10 ans en même temps que des perturbations de la fonction rénale avec :

- un compte d'Addis perturbé à deux reprises ; au cours du premier examen :

hématies 2 891/mn

leucocytes 413/mn

au cours du second examen, on retrouve des chiffres à la limite supérieure de la normale :

hématies 1 392/mn

leucocytes 912/mn

- augmentation des différentes fractions globuliniques à l'électrophorèse
- hypoprotidémie
- mais la biopsie rénale pratiquée est normale.

De ces différentes observations, on peut dire que :

- Si dans l'observation n°4, le pronostic immédiat n'est pas mauvais, cela ne doit pas donner trop d'optimisme pour l'avenir de l'enfant, l'amylose, nous l'avons vu, pouvant se révéler par une protéinurie intermittente.

- Dans l'observation n°6, malgré une biopsie rénale n'ayant pas révélé d'amylose, il existe cependant une atteinte glomérulaire modérée mais ce fait est important à souligner : l'atteinte rénale semble contemporaine du début des poussées douloureuses, alors que, classiquement, le délai d'apparition de l'atteinte rénale est de l'ordre de cinq à dix ans après les premières manifestations de la Maladie.

- Dans l'observation n°5, on note une protéinurie importante associée à une perturbation nette du compte d'Addis. Cette altération marquée de la fonction glomérulaire contraste avec une épreuve au rouge congo normale. Il aurait été intéressant dans ce cas de pratiquer une biopsie ; ce qui malheureusement n'a pu être fait.

Sur le plan histologique

De nombreuses études histologiques de l'amylose dans le cadre de la Maladie Périodique ont été faites.

La plupart des auteurs considèrent (et c'est ce que nous avons noté dans notre observation n°1) que l'amylose infiltre principalement les glomérules au niveau du flocculus et de la membrane basale.

Grace au microscope électronique, on précisa la nature fibrillaire et non homogène des dépôts amyloïdes.

Certains auteurs ont constaté que les lésions débutent au niveau de la membrane basale du glomérule pour envahir secondairement le reste de celui-ci.

HELLER et SOHAR (23) ont noté que dans la Maladie Périodique, l'amylose est de type périréticulaire, c'est-à-dire, que l'atteinte initiale se situe au niveau de l'intima artériolaire pour atteindre ensuite la média : cette évolution des lésions serait caractéristique de l'amylose secondaire. En effet, des auteurs opposent l'amylose périréticulaire à l'amylose péricollagène dont le point de départ se situe au niveau de l'adventice artériolaire pour atteindre ensuite la média et cette diffusion centripète serait caractéristique de l'amylose primitive.

Enfin, si on parle plus souvent de néphropathies amyloïdes, l'amylose de la Maladie Périodique entre cependant dans le cadre d'une amylose généralisée envahissant, comme nous l'avons vu à propos du jeune Nassim, le péricône mais aussi la rate et les surrénales.

Toutefois, on n'a jamais observé d'atteinte hépatique dans le cadre de cette amylose et ceci a une conséquence importante :

Si le diagnostic de l'amylose peut être confirmé par les biopsies rectale, gingivale, rénale, péritonéale ou splénique, la biopsie hépatique ne révélera rien.

Dans ce chapitre, il faut donc retenir la fréquence et la gravité de l'atteinte rénale dans la Maladie Périodique qui met, à elle seule en jeu le pronostic vital de ces jeunes enfants.

Si le plus souvent la Maladie associe sur le plan clinique

- le syndrome douloureux articulaire
- le syndrome douloureux abdominal
- le syndrome fébrile

d'autres manifestations peuvent aussi se rencontrer.

Tantôt symptôme contingent à la triade caractéristique, tantôt symptôme isolé posant alors de difficiles problèmes diagnostiques.

Nous avons envisagé assez longuement les manifestations rénales particulières de par leur gravité.

Nous allons étudier à présent les autres manifestations de la Maladie Périodique.

- 1°) Les manifestations cutanées

pouvant revêtir différents types :

Purpura, oedème, érythème, urticaire, placard inflammatoire cellulo-dermique.

Aucune de ces manifestations n'a été notée dans notre série.

Par contre DROZ (11) en mentionne la présence à plusieurs reprises.

Ces manifestations sont toujours fugaces, de type allergique et peuvent accompagner ou précéder les accès douloureux viscéraux.

- 2°) Les manifestations thoraciques

Selon la statistique de SIEGAL (39), sur 50 cas, 34 présentaient des manifestations thoraciques. Celles-ci peuvent être de différents types :

a) Manifestations cardiaques

rare en fait au cours de la Maladie Périodique.

La conséquence en est la suivante :

- Devant une arthropathie aiguë récidivante, l'intégrité du coeur doit faire douter du diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

- Toutefois, dans quelques rares observations, SIEGAL (39) constate un souffle systolique transitoire. Son interprétation en est discutable car aucun élément anatomique ne permet d'évoquer une atteinte endocarditique.

- Par contre l'atteinte péricardique a été diagnostiquée associant :

douleur thoracique typique, frottement péricardique, altération typique au cardiogramme.

EHRENFELD (13) mentionne que chez un de ses malades, la Maladie Périodique récidiva dix huit fois avec comme seule traduction clinique une péricardite.

- Au total, il semble que l'on puisse évoquer une Maladie Périodique devant une péricardite bénigne récidivante chez un sujet jeune et à fortiori s'il est Israélite et d'Afrique du Nord.

b) Les manifestations pleurales

Elles sont selon les auteurs, soit isolées, soit associées à une péricardite rentrant alors dans le cadre des polysérites.

- 3°) Les manifestations méningées

Si classiquement, les méninges restent indemnes, deux auteurs américains rapportèrent deux syndromes méningés chez une petite fille de 14 ans et un garçon de 13 ans. Ces manifestations se reproduisent selon un rythme variable, isolées ou associées au syndrome articulaire. Les ponctions lombaires pratiquées ramenèrent un liquide lymphocytaire.

Dans notre série, aucune manifestation méningée n'a été mise en évidence.

- 4°) Manifestations hépatiques

Rapportées par CATTAN (8), ces manifestations hépatiques se traduisent cliniquement par un ictère fébrile associé parfois à une hépato-splénomégalie.

Dans notre observation n°4, alors que les premières manifestations de la Maladie Périodique débutèrent à l'âge de 3 mois, nous avons hospitalisé l'enfant sept ans plus tard pour un ictère fébrile avec urines foncées, selles incomplètement décolorées et légère hépatomégalie.

Sur le plan biologique, furent notés une élévation très importante des transaminases à 1 500 unités, une hyperlipémie, une chute du complexe prothrombique, un test de Hanger positif à deux croix.

Il s'agit donc bien d'une atteinte cellulaire hépatique comme en témoignent la perturbation des transaminases et un test de Hanger positif mais remarquable par sa courte durée puisque tout revient dans l'ordre en l'espace de dix jours.

Enfin, cette atteinte cellulaire hépatique précéda d'une dizaine de jours les manifestations douloureuses abdominales et articulaires apparues à la fin de l'ictère.

Dans un bon nombre de laparoscopies faites par l'équipe de DEBRAY (10), ces auteurs ont constaté chez plusieurs malades des lésions de périhépatite avec dans certains cas, présence dans le parenchyme hépatique de lésions nodulaires et inflammatoires.

- 5°) Manifestations oculaires

Elles méritent qu'on s'y arrête un peu plus longuement - Bien que dans nos six observations les fonds d'yeux pratiqués aient tous été normaux, il faut noter, parmi les différentes anomalies rencontrées dans la Maladie Périodique, des modifications touchant la rétine à type de points blancs ou jaunâtres, punctiformes, siégeant au voisinage des artérioles, brillants et bien limités.

Leur localisation est précisée par le biomicroscope : ils sont situés au niveau de la lame de BRUCH.

Leur évolution est variable

- * le plus souvent fixes et immuables
- * parfois ils jaunissent et se pigmentent
- * parfois leur nombre augmente

Dans tous les cas, leur date d'apparition est indépendante de la date de début de la Maladie.

Les lésions oculaires se voient en dehors de toute atteinte rénale et correspondraient à des lésions de capillarose (HELLER (21)).

Si nous n'avons relevé dans notre série aucune lésion du fond d'oeil, par contre nous avons souligné dans l'observation n°5, une exophtalmie.

D'origine centrale ou périphérique, il ne nous a pas été possible de le déterminer, l'exophtalmie ayant été très transitoire, quelques heures et ne s'étant plus reproduite par la suite - Les explorations s'étaient révélées normales.

- 6°) Manifestations musculaires

Constatées à deux reprises (observations 5 et 6), n'ayant pas été décrites dans la littérature, elles méritent d'être notées.

Elles sont à type de douleur siégeant au niveau du mollet, d'intensité variable, parfois imposant un repos absolu car pouvant entraîner une impotence fonctionnelle totale. Particulièrement nettes chez la jeune Chantal K... , le mollet est douloureux dans son ensemble, spontanément et à la palpation - dur - tendu. L'examen révèle une augmentation de la chaleur locale, parfois une rougeur - Son diamètre est augmenté.

Enfin, ces douleurs sont brèves, 24 heures tout au plus et disparaissent sans laisser de séquelles.

Les biopsies musculaires pratiquées furent normales.

- 7°) Quelques manifestations doivent être notées

- Exsudation au niveau de la vaginale
posant le diagnostic d'une orchite aigüe.
- Crise de sialorrhée avec neutropénie cyclique
dont il faut rapprocher les atteintes parotidiennes.

.. ALTHAUSEN (29) rapporte un cas de Maladie Périodique associant douleurs abdominales, nausées, sueurs profuses, hypersialorrhée.

.. SIGUIER et SEBAOUM (41) rapportent le cas d'un malade atteint depuis l'enfance de la triade habituelle de la Maladie et qui à l'âge de 35 ans fut atteint par poussées cycliques de gonflement parotidien et sous-maxillaire avec hypersialorrhée atteignant parfois un litre.

.. MAMOU (29) note dans une observation, une atteinte osseuse réalisant une déformation fusiforme de la première phalange du pouce avec, à la radiographie, une image de perte de substance.

.. Citons enfin les exceptionnels troubles psychiques en fait beaucoup plus en relation avec la répétition très fréquente des crises douloureuses qui finissent à la longue par retentir sur l'équilibre psychique du malade.

Voici pour résumer l'étude clinique de la Maladie Périodique, plusieurs tableaux récapitulatifs des différents signes cliniques observés chez nos six malades.

Tout d'abord un tableau concernant Les Généralités Cliniques

	SEXE	AGE de DEBUT	ORIGINE	CONSANGUINITE
Observation n°1	garçon	2 ans	Israélite Marocain	0
Observation n°2	fille	8 ans	Israélite d'Afrique du Nord	+
Observation n°3	fille	3 ans	Israélite Marocain	0
Observation n°4	garçon	3 mois	Israélite d'Afrique du Nord	0
Observation n°5	fille	8 ans	Israélite Tunisien	0
Observation n°6	fille	10 ans	Israélite Tunisien	0

Les Manifestations Cliniques Majeures

	Douleurs articulaires	Douleurs abdominales	Fièvre	Splénomégalie
Observation n°1	+	+	-	+
Observation n°2	+	+	incst	+
Observation n°3	+	+	incst	-
Observation n°4	+	+	+	+
Observation n°5	+	+	+	+
Observation n°6	+	+	+	percutable seulement

Les Autres Manifestations Cliniques Rencontrées

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6
Atteinte rénale	+	-	+	+	+	+
Atteinte hépatique	-	-	-	+	-	-
Douleur du mollet	-	-	-	-	+	+
Exophtalmie	-	-	-	-	+	-
Signes respiratoires	-	-	-	+	-	-
Signes digestifs	-	-	nausées avant la crise diarrhée après la crise	-	vomissement constipation	

Les Autres Manifestations Cliniques Rencontrées

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6
Atteinte rénale	+	-	+	+	+	+
Atteinte hépatique	-	-	-	+	-	-
Douleur du mollet	-	-	-	-	+	+
Exophtalmie	-	-	-	-	+	-
Signes respiratoires	-	-	-	+	-	-
Signes digestifs	-	-	nausées avant la crise diarrhée après la crise	-	vomissement constipation	

I V

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES -

Jusqu'à présent, aucun examen para-clinique n'a de valeur formelle permettant d'affirmer le diagnostic de Maladie Périodique.

Néanmoins, un certain nombre d'entre eux présentent une bonne valeur d'orientation.

Envisageons ces différents examens, les uns de pratique courante, les autres plus spécialisés.

A) EXAMENS DE PRATIQUE COURANTE

Ils donnent tous des résultats variables selon les malades et les périodes évolutives de la Maladie.

- 1°) L'hémogramme

- * observation n°1 : anémie avec 2 800 000 GR/mm³
leucocytose 10 800 GB/mm³ dont
80% de polynucléaires neutrophiles.
- * observation n°2 : hémogramme normal.
- * observation n°3 : hémogramme normal.
- * observation n°4 : anémie à 3 020 000 GR/mm³
réticulocytose 5,4% - leucocytes normaux.
- * observation n°5 : hémogramme normal.
- * observation n°6 : anémie importante à 3 010 000 GR/mm³
leucocytose 14 400 GB/mm³

Une anémie est retrouvée dans trois observations avec dans un cas augmentation des réticulocytes (cas n°4) ; or aucune origine hémolytique n'a été retrouvée.

Une leucocytose est fréquemment notée à des degrés variables suivant le stade évolutif de la Maladie.

Certains auteurs ont constaté une leucopénie à 2 000 GB/mm³ qui peut survenir par poussées sans rapport avec les crises douloureuses.

SIGUIER (41), chez un de ses malades, note l'existence de crise de leucopénie avec neutropénie cyclique alternant avec des crises de sialorrhée.

D'autres auteurs ont constaté l'existence d'une anémie cyclique et une leucopénie alternant avec des phases de leucocytose.

De même, certains observèrent au cours de la Maladie Périodique une plasmocytose médullaire.

- 2°) La vitesse de sédimentation

En règle générale, elle est accélérée pendant les accès pour revenir à la normale en dehors de ceux-ci.

Ce fait s'est vérifié dans notre série. Une seule enfant a été vue en dehors de toute manifestation douloureuse (observation n°2), la vitesse de sédimentation était normale. Ailleurs elle était accélérée à des degrés variables suivant l'évolutivité de la Maladie et cette variabilité des symptômes suivant l'évolution est une des caractéristiques de la Maladie Périodique.

- 3°) Antistreptolysines

Elles sont augmentées selon BENHAMOU (4), pouvant atteindre 3 600 unités dans certains cas.

Dans l'observation n°2, alors que l'enfant était à Colmar dans le service du Professeur KATZ, un taux d'antistreptolysines à 600 unités a été retrouvé.

Dans le service, en dehors de toute manifestation douloureuse, le taux d'antistreptolysines est revenu pratiquement à la normale.

L'augmentation du taux des antistreptolysines dans la Maladie Périodique a été étudié par BERNARD et COIGNET en 1963 (5) qui signalèrent quelques cas de sensibilisation par le streptocoque chez des enfants atteints de la Maladie. Ce fait fut démontré par la positivité des tests cutanés aux streptocoques du groupe A chez ces malades.

Mais l'élévation des antistreptolysines n'est pas constante chez tous les malades, cela exclut l'hypothèse d'une origine streptococcique de la Maladie Périodique.

- 4°) Electrophorèse des protides

- * observation n°1 : augmentation des alpha2 et des gamma globulines
chute des albumines.
- * observation n°2 : augmentation des alpha2 et des gamma globulines.
- * observation n°3 : augmentation des alpha2 globulines.
- * observation n°4 : augmentation des alpha2 et des gamma globulines.
- * observation n°5 : augmentation des gamma globulines
chute des albumines.
- * observation n° 6 : augmentation de toutes les fractions globuliniques et chute des albumines.

- De ces résultats, on peut dire comme BENHAMOU (4) que l'augmentation des alpha2 et gamma globulines est retrouvée quatre fois sur six au cours des crises.

- Dans deux cas (n°2 et 3) en dehors de toute crise, on nota une augmentation des alpha2 globulines et dans le cas n°2 seulement une augmentation des gamma globulines.

- Enfin, dans les cas 1 - 5 et 6, l'existence d'une hypo-protidémie avec chute des albumines rend le pronostic péjoratif car dans les cas 5 et 6, bien que l'amylose n'ait pas été retrouvée aux réactions spécifiques, le syndrome biologique est cependant très évocateur de cette affection.

- 5°) Fibrinémie

Elle est augmentée dans l'observation n°5 atteignant 6,80 g/l.

Ce fait bien que rare est parfois noté dans la littérature.

B) EXAMENS PLUS PARTICULIERS

- 1°) Electrocardiogramme

En règle normal, sauf s'il existe une atteinte péricardique, en fait rarement retrouvée. (Nous avons abordé ce problème lors de l'étude des différentes formes cliniques)

- 2°) Electroencéphalogramme

- Aucune manifestation neurologique clinique n'étant présente pour nos six malades, nous n'avons pas pratiqué chez eux d'électroencéphalogramme.

- DROZ dans sa thèse, fait observer l'existence chez une de ses malades d'un tracé ample, pointu, avec de nombreuses ondes lentes. L'hyperpnée a fait apparaître chez cette malade une bouffée paroxystique d'ondes lentes (11).

- BENTAL et ELIAKIN (15) retrouvent chez certains de leurs malades des tracés anormaux, à type d'ondes lentes diffuses ou de pointe-onde.

Ces deux auteurs discutent à propos de ces anomalies la relation entre Maladie Périodique et épilepsie abdominale.

En fait, il semble qu'il ne faille pas exagérer l'importance de ces troubles électriques, la plupart des auteurs ne les rencontrent que très rarement.

- deux fois sur 50 cas pour SIEGAL en 1964 (39).

- aucun cas sur 470 malades pour HELLER en 1967 (21).

- 3°) Bilans rénaux

Ils sont indispensables étant donné la fréquence des perturbations de la fonction rénale dans le cadre de la Maladie Périodique :

- * recherche de la protéinurie
- * compte d'Addis
- * urée sanguine
- * épreuves fonctionnelles rénales.

- 4°) Epreuves spécifiques centrées sur la recherche de l'amylose

- a) Epreuve au Rouge Congo

Si elle est de pratique simple, elle est très infidèle avec des résultats faussement positifs mais aussi des résultats faussement négatifs, étant donné la quantité importante de substance amyloïde nécessaire pour entraîner une fixation notable du Rouge Congo. Aussi elle n'est pas une méthode fidèle.

- b) Biopsie gingivale

dont la valeur est discutée.

GAFNI et SOHAR (44) ont pratiqué chez neuf de leurs malades atteints d'amylose, une biopsie gingivale qui s'est révélée négative.

L'infidélité de ces deux méthodes fait préférer comme moyen de diagnostic de l'amylose, la biopsie rectale.

- c) Biopsie rectale

pratiquée sous rectoscopie.

SOHAR et GAFNI (44) ont eu sur 30 malades atteints d'amylose dans le cadre de la Maladie Périodique, 26 résultats positifs, ce qui confère à cette méthode une bonne valeur.

Dans notre observation n°1, la biopsie rectale permet de faire le diagnostic d'amylose en mettant en évidence des dépôts amyloïdes dans les artérioles de la sous-muqueuse.

En fait, le diagnostic de certitude est apporté par la biopsie rénale en l'absence de contrindication.

- d) Biopsie rénale

fait la preuve de l'amylose : nous l'avons vu à propos de l'observation n°1.

Son intérêt est immense car, selon HELLER (23), si elle est faite systématiquement à tous les sujets atteints de Maladie Périodique, elle permet parfois de mettre en évidence des lésions histologiques d'amylose alors qu'aucun signe d'atteinte rénale ne fait soupçonner le diagnostic.

- 5°) Certains examens peuvent être enfin pratiqués.

mais la grande inconstance de leurs résultats les fait passer au second plan.

a) antistreptokinases

selon certains auteurs seraient parfois augmentées.

b) indice d'haptoglobine et fibrinogène

seraient dans quelques cas augmentés pour BENHAMOU (4).

c) les agglutinines irrégulières

Certains auteurs rapportent l'existence d'un test de Coombs positif et d'une leucoagglutinine chez certains de leurs malades.

En fait, toutes les anomalies biologiques que nous avons étudiées sont loin d'être observées au complet chez un même malade. Il convient à ce propos de souligner l'extrême variabilité des résultats biologiques suivant les malades et le stade évolutif de la Maladie.

- 6°) La lymphographie.

Cet examen n'est pas de pratique courante tant s'en faut ; mais il mérite d'être signalé car il a apporté des éléments intéressants dans la connaissance de la Maladie Périodique.

MALLARME et STUHL (28) ont noté que l'étude lymphographique des ganglions rétro-péritonéaux, iliaques et lombo-artiques chez des malades atteints de Maladie Périodique révélait l'existence de ganglions profonds manifestement pathologiques alors que l'examen clinique ne retrouvait aucune adénopathie superficielle.

L'un des malades observé par ces auteurs présente un blocage ganglionnaire au niveau de la quatrième vertèbre lombaire. Les ganglions sous-jacents sont augmentés de volume présentant un aspect granuleux non spécifique avec de micro-lacunes périphériques.

La structure de ces ganglions ne présente aucun caractère spécifique et est de type purement inflammatoire.

L'intérêt de ces études lymphographiques est de montrer au niveau des ganglions profonds des poussées inflammatoires et congestives qui pourraient expliquer les crises douloureuses abdominales.

V

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

- LAPAROSCOPIE -

- HISTOLOGIE -

A) ETUDE MACROSCOPIQUE DES LESIONS : LAPAROSCOPIE

Après les travaux princeps de SIEGAL (39) puis de CATTAN (8 et 9), SARLES et BERNARD (36) en 1956 rapportent l'observation d'un Arménien qui ressent brutalement une douleur abdominale à type de crampe durant 24 heures - Pendant toute la crise douloureuse ils notent un arrêt complet des matières et des gaz associé à un clocher fébrile à 39° - A l'examen, l'abdomen est douloureux dans son ensemble surtout à la décompression brusque de celui-ci ; la radiographie sans préparation ne révèle aucune image pathologique - Le lendemain, la température revient à la normale, le transit reprend, seul persiste un endolorissement diffus de l'abdomen - De nouvelles crises identiques se reproduisent à intervalle régulier - Le malade est alors hospitalisé dans le service du Professeur POINSO où les radiographies de l'appareil digestif, de l'arbre urinaire et des voies biliaires sont normales - Parmi les examens biologiques, les seules anomalies retrouvées sont : une vitesse de sédimentation à 110 à la première heure, une augmentation des alpha2 et des gamma globulines.

Deux laparoscopies furent faites, l'une en période d'accalmie, l'autre en période de crise.

* en période d'accalmie

Les différents viscères sont normaux ; seuls deux faits pathologiques furent notés :

a) les adhérences

siégeant entre l'intestin et la paroi d'une part et autour de la rate d'autre part (dont l'aspect est normal par ailleurs).

b) un petit nodule hépatique

d'aspect analogue à celui d'un nodule cirrhotique, isolé en tissu sain de deux à trois millimètres de diamètre ; l'histologie de ce nodule révéla une surcharge hémossidérinique des cellules nobles dans un parenchyme par ailleurs normal.

* en période de crise

La laparoscopie montra :

a) une intense vasodilatation des vaisseaux du péritoine viscéral et surtout pariétal présente dans toute la cavité abdominale mais prédominant là où la douleur est maximum.

b) de nombreuses brides adhérentielles, les unes fraîches et molles, les autres plus anciennes et vasculaires.

c) une rate petite, mais normale dans son aspect, retenue à la paroi par un réseau de brides molles.

d) une périhépatite modérée par plage stellaire.

Devant l'importance de la vasodilatation et par analogie avec les crises de migraine, SARLES et BERNARD (36) font une injection intra-musculaire de dihydroergotamine ; en cinq minutes les douleurs disparaissent.

Le mois suivant, à l'occasion d'une nouvelle crise, une injection intra-musculaire de dihydroergotamine est faite mais reste sans effet ; deux heures plus tard, alors que les douleurs avaient atteint leur paroxysme, une nouvelle injection mais intra-veineuse cette fois fait disparaître immédiatement les douleurs.

De cette observation, on peut dire, par analogie avec la crise migraineuse, que la vasodilatation serait responsable des phénomènes douloureux et le tartrate de dihydroergotamine par son effet sympatholytique et par son action veinotonique met fin aux phénomènes douloureux.

Les manifestations articulaires de la Maladie Périodique seraient vraisemblablement elles aussi sous la dépendance de vasodilatation locale.

Une équipe parisienne groupant MM. DEBRAY, MIGON, MUGUIER, PAOLAGGI et Mme MARCHE (10) firent d'intéressantes études sur l'intérêt de la laparoscopie pour l'examen du péritoine au cours de la Maladie Périodique. Au cours de leur analyse, ils soulignèrent plusieurs faits observés chez leurs malades au cours de la crise.

- la congestion aigüe du péritoine et des mésos
- une exsudation diffuse ou localisée de la séreuse péritonéale
- des adhérences expliquant le caractère aigu et transitoire des poussées.

Leur étude fut faite chez sept malades atteints de Maladie Périodique.

Examinons ces différents éléments.

a) Congestion aigüe du péritoine et des mésos

- C'est l'élément majeur.
- Des phénomènes congestifs frappent les séreuses péritonéales, pariétale et viscérale, qui sont rougeâtres.
- Cette hyper-vascularisation existe seule ou associée dans certains cas à un épaississement du péritoine qui paraît oedémateux.
- Ces phénomènes, bien que généralisés dans les sept observations de ces auteurs et accompagnés d'un épanchement péritonéal, peuvent être aussi localisés à une zone élective de la cavité abdominale prédominant au flanc droit, au niveau des dernières anses grêles et de la région caeco-appendiculaire. Cette congestion s'étend souvent aux organes voisins expliquant les phénomènes douloureux de siège divers.

- De même, ces auteurs ont noté des phénomènes inflammatoires importants dans la région sous-diaphragmatique.

- Le péritoine hépatique peut être atteint, donnant un aspect de péri-hépatite (comme l'ont rapporté d'ailleurs SARLES et BERNARD).

Dans un cas sur sept, il s'agissait d'une péri-hépatite de type aphte.

Dans l'autre cas, il s'agissait d'un oedème du péritoine péri-hépatique si important qu'il fut impossible d'en faire le prélèvement à la pince.

b) Exsudation péritonéale :

Localisée ou diffuse, accompagnant souvent l'hyperhémie, elle est en règle peu abondante.

La nature du liquide est de type exsudatif :

riche en fibrine, stérile avec durant la phase aigüe, des éléments mononucléés, puis des polynucléaires apparaissent tandis que les adhérences se constituent.

c) Adhérences:

Retrouvées cinq fois sur sept par l'équipe de DEBRAY (10) ; souvent étendues, elles relient le péritoine avec les organes de voisinage et la paroi. Ces adhérences sont de type inflammatoire banal, se constituent très rapidement et se remanient très vite.

d) Congestion péritonéale :

Elle s'étend souvent aux viscères voisins ; ce qui explique les phénomènes douloureux de localisation diverse.

Sur le plan évolutif grâce à cette étude laparoscopique et biologique, on a pu montrer :

- * que ces adhérences persistaient et s'organisaient.
- * que les phénomènes congestifs par contre disparaissaient entre les poussées.

Dans nos observations personnelles, aucune laparoscopie n'a pu être faite au cours des poussées ; mais dans notre première observation, elle permit de faire le diagnostic avec certitude de l'amylose non seulement rénale mais encore péritonéale.

Au cours de cette étude, nous avons vu que la laparoscopie a un grand intérêt:

- pour établir le diagnostic, en montrant l'absence de lésions viscérales susceptibles de provoquer et d'expliquer les phénomènes douloureux permettant d'écarter un certain nombre d'affections chirurgicales.

- pour comprendre l'évolution particulière de la Maladie

* Les crises douloureuses abdominales correspondent à une congestion aigüe du péritoine et des mésos.

* Entre les crises, l'examen laparoscopique est normal, l'enfant ne souffre pas.

* Il est possible de confirmer le diagnostic d'amylose qui domine le pronostic et d'en faire le diagnostic avant l'apparition de tout signe clinique.

- pour juger de l'efficacité de différents médicaments
(dihydroerhotamine) sur les processus pathologiques.

- pour étudier par biopsie l'anatomie pathologique de la Maladie.

B) ETUDE HISTOLOGIQUE DES LESIONS

Grâce à la laparoscopie et à la biopsie qu'elle permet, on a pu faire une étude histologique des lésions au cours de la Maladie Périodique.

Les premiers travaux furent faits aux Etats-Unis. De nombreux auteurs montrèrent l'existence d'infiltrats cellulaires, non spécifiques, faits de lymphocytes et de plasmacytes, siégeant dans la sous-séreuse péritonéale mais également dans la séreuse appendiculaire ou vésiculaire. Ces mêmes auteurs constatèrent également la présence d'infiltrats cellulaires du même type au niveau du plexus mésentérique - Ce fait est important car on peut envisager alors un processus neuro-vasculaire dans le déclenchement des crises douloureuses.

DEBRAY et ses collaborateurs (10) confirmèrent la non spécificité des infiltrats inflammatoires et montrèrent :

- 1°) que le tissu sous-péritonéal était le siège de lésions inflammatoires à prédominance oedémateuse et congestive.

- 2°) que les vaisseaux étaient dilatés, bourrés de cellules sanguines et bordés de cellules endothéliales turgescentes. Parfois, ces vaisseaux sont entourés de cellules inflammatoires mononucléées avec quelques polynucléaires non altérés et quelques rares mastocytes.

- 3°) que la séreuse était le siège d'une métaplasie cubique polystratifiée avec une desquamation superficielle ou en bloc remplacée alors par des dépôts épais formés de lymphocytes, de plasmacytes et de polynucléaires au sein d'un exsudat amorphe.

Schématiquement, les auteurs s'accordent pour dire que, sur le plan anatomo-pathologique, on distingue quatre stades dans l'évolution de la Maladie

-1°) Le stade initial : Stade vasculaire /

Il est fait d'une crise vasomotrice associant : dilatation vasculaire, oedème et exsudat. Parfois, la crise est plus intense et outre les phénomènes précédents, on observe des processus hémorragiques par rupture des petits vaisseaux.

Quant au siège des lésions, on peut le voir au niveau de toutes les séreuses, mais plus particulièrement au niveau de la séreuse péritonéale qui est congestive avec une réaction exsudative faite de fibrine, de polynucléaires et de lymphocytes comme l'a confirmé l'équipe de DEBRAY.

-2°) Le stade cellulaire :

- Des infiltrats cellulaires se constituent, siégeant soit sur une séreuse, soit sur un viscère ; ils sont composés de cellules lymphocytaires, de mononucléaires ou de plasmacytes.

- Leurs localisations les plus fréquentes sont :

le tissu cellulaire sous-péritonéal et les parois de l'appendice, de la vésicule biliaire et du plexus mésentérique.

- Ces infiltrats se distinguent de ceux rencontrés au cours des péritonites ou d'appendicites aiguës où l'on retrouve très souvent un exsudat purulent et des cellules très altérées.

-3°) Troisième stade :

Les lésions décrites précédemment deviennent de plus en plus importantes aboutissant à la longue à des lésions d'endartérite diffuse.

Ainsi s'expliqueraient les néphropathies de la Maladie Périodique dont la gravité serait fonction du degré d'obstruction vasculaire.

-4°) Quatrième stade : L'amylose

Il s'agit d'une amylose généralisée et la localisation rénale fait toute la gravité de la Maladie engageant le pronostic vital.

V I

- DIAGNOSTIC -

A) DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de certitude de la Maladie Périodique est à l'heure actuelle encore impossible à affirmer.

C'est un ensemble de critères ethniques, cliniques, biologiques et surtout évolutifs qui permettra de poser le diagnostic. Nous ne nous étendrons pas sur ce sujet, l'ayant déjà longuement abordé à propos de l'étude clinique.

- Rappelons simplement que l'on peut soupçonner le diagnostic devant :

- * le caractère ethnique et souvent familial de l'affection.
- * le début des troubles qui remonte à l'enfance.
- * le trépied symptomatique :
 - syndrome douloureux abdominal
 - syndrome douloureux articulaire
 - syndrome fébrile

complété parfois par une splénomégalie loin en fait d'être constante.

* l'allure évolutive particulière, faite de poussées survenant à intervalle variable, séparées par des périodes de rémission plus ou moins longues au cours desquelles l'enfant ne se plaint de rien et où l'examen clinique est strictement normal.

* un syndrome biologique en règle pauvre, en dehors d'une accélération de la vitesse de sédimentation et d'une anémie retrouvées au cours des poussées et disparaissant pendant les périodes de calme.

* des arguments apportés par la laparoscopie d'une grande valeur car ils permettent d'éliminer une urgence chirurgicale et montrent des lésions macroscopiques qui bien que non spécifiques sont retrouvées très souvent au cours de la Maladie Périodique.

Au total

Si le diagnostic dans les formes complètes de la Maladie peut être soulevé grâce aux arguments que nous avons mentionnés, ce diagnostic est très difficile dans les formes mono-symptomatiques où il reste essentiellement un diagnostic d'élimination.

B) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous reprendrons les différents syndromes isolément et nous discuterons les diagnostics qu'il convient d'éliminer systématiquement avant de poser celui de la Maladie Périodique.

- 1°) Devant un syndrome fébrile isolé :

On discutera :

a) Le Paludisme

Diagnostic parfois difficile à écarter car on peut ne pas retrouver d'hématozoaires dans le sang périphérique.

D'autre part, l'allure clinique est très ressemblante, avec la succession frisson, fièvre, sueur pouvant se répéter dans l'un comme dans l'autre cas selon un rythme tierce ou quarte.

Le diagnostic repose essentiellement sur la notion de séjour en zone d'endémie palustre et dans le doute, un traitement par la Nivaquine efficace dans les deux cas doit être institué.

L'évolution permettra de trancher.

b) Une fièvre persistante doit faire évoquer :

- Une hémopathie maligne

Le diagnostic reposera sur l'hémogramme et le médullogramme.

- Une brucellose

Le séro-diagnostic de Wright et si besoin l'intra-dermoréaction à la Mélitine affirmeront le diagnostic de fièvre de Malte.

- Une fièvre typhoïde

Le diagnostic se fondera sur :

- * une notion d'épidémie
- * le cortège clinique
- * le séro-diagnostic de Widal.

- Pour les malades originaires du pourtour méditerranéen, on pensera devant un syndrome fébrile :

- au Kala-azar

- aux fièvres récurrentes.

- Un dernier diagnostic reste à envisager devant une fièvre isolée :

Les Fièvres à Etiocholanolone

Après les travaux de KAPPAS, de BONDY et leurs collaborateurs (25), on découvrit que l'~~Etio~~cholanolone était retrouvée à des taux augmentés dans certaines affections prolongées et fébriles dont l'origine parasitaire ou bactérienne n'avait jamais pu être mise en évidence. C'est ainsi que dans le sang de malades atteints d'une affection proche de la Maladie Périodique, on mit en évidence de l'Etiocholanolone alors que dans la Maladie Périodique, ce corps n'était jamais présent. BONDY et COHN (25) ont rapporté sept cas de fièvre périodique simulant une Maladie Périodique où l'Etiocholanolone était retrouvée dans le sang au cours des accès.

- Le diagnostic des deux affections repose sur de nombreux critères.

a) Le terrain

La fièvre à Etiocholanolone frappe le plus souvent les Israélites d'Europe centrale de race Aschkénazie alors que la Maladie Périodique toucherait surtout les Israélites méditerranéens d'origine non Aschkénazie.

b) La nature des accès fébriles

Beaucoup plus capricieux dans leur aspect, leur survenue et leur fréquence dans la Maladie Périodique que dans les fièvres à Etiocholanolone.

c) Les signes accompagnateurs

Si dans la Maladie Périodique, une élévation de la fibrinémie est souvent notée, celle-ci est absolument normale dans la fièvre à Etiocholanolone.

d) L'évolution

Si la Maladie Périodique se complique fréquemment d'amylose, il n'en est pas de même pour la fièvre à Etiocholanolone où l'amylose ne survient jamais.

- 2°) Devant un syndrome articulaire isolé :

On doit penser à plusieurs affections :

a) le Rhumatisme articulaire aigu

Il ressemble à la Maladie Périodique par son caractère fluxionnaire transitoire, la température souvent élevée et la résolution rapide sans séquelle du syndrome articulaire. Mais dans la Maladie Périodique :

* l'angine initiale est absente

* l'atteinte articulaire est moins mobile et moins poly-articulaire au cours d'une même crise.

Enfin, sauf dans quelques cas mentionnés par EHRENFELD (13), il n'y a pas d'atteinte cardiaque dans la Maladie Périodique.

b) Rhumatismes chroniques

dans l'enfance, à type de poly-arthrite rhumatoïde.

c) Arthrite goutteuse

mais l'urécémie est en règle élevée. De plus, il est assez rare qu'elle survienne au cours de la première enfance.

d) Enfin le purpura rhumatoïde

Il peut réaliser des tableaux très voisins pouvant même être discutés rétrospectivement dans certaines de nos premières observations de Maladie Périodique.

- 3°) Devant des douleurs abdominales aiguës et isolées :

a) Les urgences abdominales chirurgicales

Elles constituent un des problèmes de diagnostic différentiel les plus difficiles et les plus angoissants tant le tableau clinique peut être intense et impossible à différencier d'une véritable urgence chirurgicale.

En pratique, nombre de malades atteints de Maladie Périodique ont subi au moins une intervention chirurgicale. Même lorsqu'avec le recul le diagnostic est posé avec certitude, on ne peut écarter la coïncidence possible d'une véritable urgence abdominale que l'on aurait tendance à assimiler à une des crises habituelles de la Maladie. Un de nos malades (Observation n°4) a été opéré d'une appendicite aiguë en voie de perforation.

b) La péritonite tuberculeuse

Qu'il s'agisse de la forme ascitique ou non, le diagnostic sera fait par le prélèvement des granulations péritonéales dont l'histologie révélera la nature tuberculeuse.

Cependant, dans sa forme fibro-adhésive, quand les adhérences ont encore un aspect inflammatoire ou quand elles constituent des formations cicatricelles blanchâtres non spécifiques ; le diagnostic de l'origine tuberculeuse est souvent difficile à affirmer. Il reposera sur une étude soigneuse des antécédents à la recherche d'une tuberculose évolutive ou ancienne dans d'autres territoires.

c) Les périviscérités

Au contact d'un viscère actuellement ou antérieurement malade qu'il s'agisse de la vésicule biliaire, de l'appendice, du caecum, du foie ou de l'estomac.

En fait, elles ne posent pas de véritable problème. Macroscopiquement ce sont des lésions localisées au voisinage de l'organe en cause. Histologiquement, en période aiguë, l'infiltrat inflammatoire est presque toujours riche en polynucléaires et en macrophages.

d) Les adhérences post-opératoires

Elles siègent en général en regard de la cicatrice abdominale et l'on retrouve dans les antécédents du malade la notion d'intervention.

Dans certains cas cependant, des brides épaisses, très vasculaires sont éparses dans la cavité abdominale. Dans ce cas, l'examen histologique des prélèvements montre que la réaction inflammatoire s'est faite autour de corps étrangers notamment du talc.

Chez le Nord-Africain, certains aspects congestifs et adhérentiels du péritoine en l'absence d'intervention antérieure simulent de très près le type de lésions rencontré dans la Maladie Périodique.

e) Trois autres affections doivent être discutées

- * les migraines abdominales
- * l'épilepsie abdominale
- * la pancréatite récurrente.

1) Les migraines abdominales

Elles alternent parfois avec des migraines hémicraniennes. Souvent elles débutent par une céphalée puis la douleur abdominale lui succède, isolée ou associée à des troubles gastro-intestinaux. Le meilleur diagnostic est l'étude de l'action du tartrate de dihydroergotamine efficace dans les douleurs abdominales de la Maladie Périodique, inefficace dans celles des migraines abdominales.

2) L'épilepsie abdominale

réalise des attaques douloureuses récidivantes accompagnées parfois de troubles digestifs : nausées, vomissement, pâleur, diarrhées et sueurs.

Certains ont insisté sur les gargouillements intestinaux et les contractions chroniques de la musculature abdominale fréquentes dans cette affection.

Le diagnostic de ces crises douloureuses abdominales est difficile. Seuls, deux caractères permettent de les différencier avec les douleurs abdominales de la Maladie Périodique :

* l'électroencéphalogramme

Dans l'épilepsie abdominale, le tracé, en périodes douloureuses, montre des décharges anormales et des dysrythmies cérébrales caractéristiques de l'épilepsie, alors qu'il est normal dans la Maladie Périodique.

* le test thérapeutique

Les hydantoïnes font disparaître les crises douloureuses de l'épilepsie abdominale mais sont sans effet sur celles de la Maladie Périodique.

3) La pancréatite récurrente

réalise elle aussi un syndrome d'évolution chronique, entrecoupé de douleurs épigastriques intenses survenant par poussées paroxystiques.

Le diagnostic repose sur :

- l'augmentation de l'amyplasémie
- le cliché de l'abdomen sans préparation montrant des calcifications pancréatiques en fait inconstantes
- l'intervention révélant un pancréas fibreux
- le traitement purement chirurgical :
sphinctérotomie de l'Oddi qui supprime les crises douloureuses.

4) Adénolymphite mésentérique

que l'on doit citer et dont le diagnostic repose sur l'intervention.

- 4°) Devant un tableau ictérique

avec fièvre, splénomégalie et anémie, on doit discuter les différents syndromes d'hémolyse :

- * les érythropathies
- * les hémoglobinoses

a) Les érythropathies

- maladie de Minkowski-Chauffard

dont le diagnostic repose sur la constatation d'une microsphérositose et d'une diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.

- déficit en glucose-6- phosphate - déshydrogénase

plus fréquent chez les noirs mais parfois rencontré chez les sujets blancs du pourtour méditerranéen.

b) Les hémoglobinoses

- ~~maladie~~ maladie de Cooley

également de distribution méditerranéenne mais les anomalies sanguines et l'électrophorèse de l'hémoglobine permettront de poser le diagnostic.

- Drépanocytose

Caractérisée sur le plan clinique par des crises articulaires et fébriles, fréquente chez les Juifs originaires du Moyen-Orient (Yemen - Irak) et d'Afrique du Nord, le diagnostic repose sur l'hémoگرامme et la découverte de l'hémoglobine S.

- 5°) Enfin, on doit discuter :

a) Les maladies métaboliques

- La porphyrinurie

avec ses douleurs abdominales, d'apparition brutale, accompagnées de vomissement et de constipation simulant la Maladie Périodique dans sa forme péritonéale. Mais il n'y a pas de fièvre.

Le diagnostic repose sur :

* la recherche de signes cutanés

- . taches érythémateuses avec vésicules ou bulles siégeant aux zones découvertes provoquées ou réactivées par le soleil.
- . pigmentation résiduelle des zones découvertes.
- . la recherche des signes nerveux :

- parésie
ou

- paralysie de type polynévritique.

- . l'existence de signes urinaires :

au moment des crises abdominales ou nerveuses, les urines sont rouges contenant de la porphyrine.

- l'hyperlipémie essentielle

avec son hépatomégalie, sa splénomégalie et ses accidents xanthomateux à répétition, mais aussi avec ses crises douloureuses abdominales.

Le diagnostic reposera sur :

* les signes humoraux caractéristiques

- . sérum lactescent.
- . hyperlipémie importante portant sur les graisses neutres et plus accessoirement le cholestérol et les phosphatides.
- . pic élevé et anormalement prolongé à la courbe d'hyperlipémie provoquée par un repas riche en graisse.

b) Les maladies de système

Parmi elles, le diagnostic le plus important est :

- l'amylose

Nous en avons vu la parenté étroite avec la Maladie Périodique et nous l'approfondirons encore dans le chapitre de l'étude génétique.

- La périartérite noueuse

Elle présente avec la Maladie Périodique un grand nombre de symptômes communs :

- * accès fébriles irréguliers et capricieux.
- * douleurs musculaires, articulaires et nerveuses.
- * éruption purpurique ou nodules hypo-dermiques.
- * les complications rénales sont identiques.
- * biologiquement, une accélération de la vitesse de sédimentation, une élévation des α_2 et gamma globulines sont rencontrées dans les deux affections.

La périartérite noueuse a une évolution plus sub-aigüe et plus rapide que la Maladie Périodique. Le diagnostic de certitude se fait grâce à la biopsie d'un nodule qui montre des lésions artériolaires caractéristiques.

En fait, dans plusieurs observations, BENHAMOU (4) et MARUANI (5) insistent sur les liens entre les deux affections et ont tendance à faire entrer la Maladie Périodique dans le cadre des maladies de système. Mais pour beaucoup d'auteurs, il faut cependant les distinguer.

Après avoir ébauché les différents diagnostics soulevés par les diverses manifestations cliniques de la Maladie Périodique, il faut encore insister sur le fait qu'aucun argument ne permet encore d'affirmer le diagnostic de façon formelle et que celui-ci doit être en réalité un diagnostic d'exclusion fondé sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques, évolutifs et ethniques.

V I I

- P A T H O G E N I E -

De nombreuses hypothèses pathogéniques ont été émises à propos de la Maladie Périodique mais sans qu'aucune ne soit à rejeter d'emblée, aucune d'entre elles n'est pleinement satisfaisante.

Tous les auteurs expliquent les accidents paroxystiques de la Maladie Périodique comme étant de véritables orages vasomoteurs congestifs et fluxionnaires, de début brutal, de durée éphémère disparaissant sans séquelle.

Plusieurs théories ont été émises.

A) THEORIE INFECTIEUSE

Aucun argument en fait ne permet de retenir une étiologie virale, bactérienne ou parasitaire.

B) THEORIE ALLERGIQUE

Elle garde encore des partisans en raison de l'existence, chez certains malades, d'antécédents personnels ou familiaux d'asthme ou d'urticaire.

D'autre part, chez certains malades, les crises peuvent être déclenchées par l'ingestion de lait ou de chocolat (observation n°4) ou par l'injection d'anatoxine (DROZ - (11)).

Enfin, parce que les rares mesures du pouvoir histamino-pexique du sérum du malade montraient des chiffres très abaissés.

En réalité, le rôle d'une allergie générale ou digestive n'a jamais pu être prouvé, les tests cutanés étant négatifs et d'autre part, les crises se répétant même quand l'enfant est soumis à un régime d'exclusion.

C) THEORIE VASCULAIRE

Nous avons vu, lors de l'étude anatomo-pathologique, que dans la phase aigüe de la Maladie, existaient des infiltrats de cellules mononucléées et non altérées au niveau d'une séreuse ou d'un viscère, voire même au voisinage du plexus mésentérique.

L'existence de cet infiltrat de cellules non altérées porte à croire qu'il s'agit, en dépit de la fièvre presque constante, d'une irritation, peut-être par voie vasculaire ou neurogène, par un processus non infectieux. L'invasion cellulaire du plexus mésentérique plaide en faveur d'un mécanisme neuro-vasculaire ou neuro-musculaire qui expliquerait la symptomatologie. Mais cela reste une hypothèse, formulée par certains auteurs, qui demande confirmation.

D) THEORIE IMMUNOLOGIQUE

BENHAMOU (4) a constaté, dans deux tiers des cas de malades atteints de Maladie Périodique, un test de Coombs positif au moment des poussées.

De même, il constata avec de nombreux auteurs une augmentation des antistreptolysines, des alpha2 globulines, des gamma globulines et de l'haptoglobine au moment des crises.

Si un certain nombre de ces anomalies ont été trouvées également dans nos observations, il n'en reste pas moins qu'elles ne sont pas constantes et selon ces mêmes auteurs, elles ne seraient que les signes inauguraux d'une amylose encore au stade infra-clinique.

E) THEORIE HORMONALE

Elle serait fondée sur :

- 1°) l'action suspensive de la grossesse et le déclenchement de certaines crises par les menstruations.

- 2°) l'efficacité de certains traitements hormonaux :

Chez deux malades atteints de Maladie Périodique et présentant des dysménorrhées, MAMOU prescrivit un 19-Norstéroïde dont l'administration fit disparaître les manifestations paroxystiques de la Maladie (31).

- 3°) La parenté entre la Maladie Périodique et les fièvres à Etiocholanolone : En réalité, le problème est complexe car seul l'Etiocholanolone libre est pyrogène. Or le métabolite produit par l'organisme est plicuro-conjugué et surtout sulfo-conjugué et ses produits de dégradation sont dépourvus d'action pyrogène.

F) THEORIE GENETIQUE

HELLER et SOHAR (43) firent une étude génétique portant sur 238 malades. Ils en conclurent que :

- 1) La Maladie Périodique est une affection familiale, héréditaire, génétiquement transmise.
- 2) La transmission du gène malade se ferait sur le mode autosomique récessif non lié au sexe.
- 3) Les accidents paroxystiques de la Maladie et l'amylose rénale pourraient bien être deux caractères phénotypiques de la Maladie, tous deux déterminés par un même gène mais indépendants l'un de l'autre car de pénétrance différente.

Cette hypothèse expliquerait que ces deux ordres de manifestations évoluent de façon parallèle mais parfois de façon indépendante.

Ainsi, on comprend pourquoi :

a) Tantôt l'amylose apparaîtra tardivement ou n'apparaîtra pas :

dans ce cas, il s'agit du Phénotype I selon HELLER et SOHAR (23).

b) Tantôt l'amylose est le premier symptôme de la Maladie ou sa seule manifestation, c'est le Phénotype II de SOHAR et HELLER (23).

Au total, cette hypothèse est intéressante car elle explique que l'amylose puisse ne pas survenir au cours de l'évolution de la Maladie ou survienne à des dates variables.

Mais l'hypothèse génétique, si elle explique également la possibilité de plusieurs cas de Maladie Périodique dans une même fratrie et sa plus grande fréquence en cas de mariage consanguin, n'explique pas tout et en particulier, pas la survenue de l'orage vasomoteur.

V I I I

- P R O N O S T I C -

Le pronostic de la Maladie Périodique se présente de façon différente selon qu'il y a ou non atteinte rénale.

I) Les formes sans atteinte rénale

a) Il faut insister sur le fait que dans ces formes, le pronostic vital n'est pas en jeu dans l'immédiat.

b) Si aucune lésion rénale n'apparaît, la Maladie est compatible avec une durée de vie comparable à celle des sujets sains. Mais la Maladie Périodique est une maladie invalidante de par la répétition parfois fréquente des accès, entravant l'activité scolaire de ces enfants qui souffrent. De plus, elle finit par retentir sur l'équilibre psychologique du sujet.

c) Cependant, les lésions rénales peuvent apparaître au bout d'un certain nombre d'années d'évolution d'où la nécessité de suivre ces enfants et de pratiquer périodiquement un examen d'urine à la recherche d'albumine.

Toute anomalie de la fonction rénale doit faire réserver le pronostic car elle peut être la première manifestation d'une amylose et il faudra alors s'acharner à en faire la preuve au besoin en pratiquant une biopsie rénale.

II) Les formes avec atteinte rénale

Relativement fréquente (30% des cas), l'atteinte étant essentiellement représentée par l'amylose. Sa survenue est indépendante de celle des accès paroxystiques.

Rappelons que la première manifestation de l'amylose rénale est l'albuminurie intermittente au début puis permanente ensuite.

Cette amylose est grave, car elle se complique souvent et à court terme d'une insuffisance rénale entraînant finalement la mort.

Aussi le risque de sa survenue fait de la Maladie Périodique une maladie grave et ce d'autant plus qu'elle frappe des enfants jeunes.

I X

- T R A I T E M E N T -

A l'heure actuelle, le traitement de la Maladie Périodique reste encore purement symptomatique, en l'absence de médicament agissant de façon spécifique sur cette affection.

Différents produits sont à notre disposition :

A) ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE

Ils sont efficaces à condition que le traitement soit suffisamment prolongé, continu et à une posologie suffisante.

- 1°) La Chloroquine

A la dose moyenne de 300 mg par jour, elle calme les crises douloureuses abdominales et articulaires et elle fait baisser la température.

En fait, la posologie est différente suivant les malades.

- 2°) L'Hydroxychloroquine

A raison de 400 mg par jour en moyenne pendant un mois. Elle entraîne chez un de nos malades la cessation des accidents paroxystiques - Fait remarquable, même après l'arrêt du traitement, aucun accident n'est survenu.

L'enfant à l'heure actuelle va bien et a repris sa scolarité.

B) LES ANTI-INFLAMMATOIRES

- 1°) L'Acide acétyl - salicylique

Dans sa forme infantile, il est parfois efficace à des doses variables suivant l'âge et l'intensité des douleurs.

Les posologies varient de 200 mg à un gr par jour.

Il calme les accès douloureux abdominaux et articulaires et par son action antipyrétique fait baisser la température.

En fait, ce produit n'empêche absolument pas la répétition des crises. Il a été efficace dans trois de nos observations, inefficace dans les autres cas.

- 2°) L'Indométacine

Nous ne l'avons pas utilisé - Par contre, DROZ (11) dans plusieurs de ses observations a obtenu avec ce produit de bons résultats et ce assez rapidement (quelques heures). Mais très vite, les signes d'intolérance apparurent car le traitement doit être poursuivi longtemps. Selon les observations de DROZ (11), ce produit non seulement calmerait les crises mais il diminuerait également le nombre des accès paroxystiques. La posologie utilisée était de 25 à 75 mg par jour.

- 3°) Les dérivées de la Pyrazolidine

La 1- phényl -2- (p- hydroxyphényl) -3,5- dioxo -4n butyl Pyrazolidine plus connue sous le nom de Tandéril a été utilisée chez un de nos malades (observation n°3).

Si seule, elle est peu efficace, par contre associée à l'Acide acétyl-salicylique, elle a fait disparaître les arthralgies ; si les douleurs abdominales persistèrent, elles furent diminuées d'intensité.

Les posologies étaient respectivement :

200 mg un jour sur deux de Pyrazolidine

1 gr un jour sur deux d'Acide acétyl-salicylique.

Bien que l'efficacité de cette association ne soit que partielle, elle est une bonne association car bien tolérée et améliorant les conditions de vie de ces malades.

- 4°) L'Hexa-hydropyrazine

Utilisée dans notre observation n°3.

Elle s'est avérée très efficace et semble avoir une action plus rapide sur les crises douloureuses que l'Aspirine, puisqu'en deux heures, la symptomatologie disparaît. Elle est active sur les arthralgies et elle diminue d'intensité les crises douloureuses abdominales qui persistent cependant.

c) L'HORMONOTHERAPIE ET LA CORTICOTHERAPIE

Dans notre observation n°6, un traitement par la Corticostimuline de synthèse dans sa forme retard à raison de 1 mg un jour sur deux en intra-musculaire est entrepris pendant dix jours. On assista à une rémission spectaculaire des syndromes douloureux articulaire et abdominal ainsi que de la température.

On abaissa progressivement les doses de Corticostimuline pour la remplacer progressivement par la Prednisone : 2 mg/kg/24h pendant un mois. Devant le maintien de l'amélioration clinique, on diminua les doses de Prednisone de façon progressive pour atteindre une posologie de 1 mg/kg/24h. qui sera poursuivie un mois.

L'enfant est revue périodiquement et va très bien ; plus de crise, activité scolaire normale, pas de signe d'intolérance.

En fait, nous n'avons pas un recul suffisant pour juger de l'efficacité et de la tolérance des Corticostéroïdes à long terme.

De plus, les Corticoïdes sont loin d'être efficaces dans tous les cas de Maladie Périodique selon de nombreux auteurs.

D) LES IMMUNO-DEPRESSEURS

- 1°) Les Anti-métabolites

- * 6-Mercaptopurine

MAMOU (30) a obtenu une amélioration rapide chez ses malades avec ce produit à la dose de 100 mg par jour.

Les crises douloureuses abdominales et articulaires se calment, la température s'abaisse, les crises s'espacent et ne surviennent qu'une à deux fois par mois avec une intensité moindre. De plus, MAMOU (30) n'a pas constaté à cette dose d'intolérance.

Avec ce produit, il obtient :

- * quatre améliorations spectaculaires
- * une amélioration discrète
- * trois échecs

pour des traitements allant de un mois à un an.

- 2°) Les Alkylants

a) avec le Chlorambucyl à raison de 4 mg par jour

MAMOU (30) a obtenu :

- * un bon résultat pendant huit mois
- * cinq échecs.

b) avec le Cyclophosphamide

un cas d'amélioration pendant un an avec des crises très légères.

Quel que soit le produit utilisé, MAMOU (30) n'a constaté aucun incident d'intolérance.

Le traitement par les immuno-dépresseurs mérite d'être utilisé dans les formes sévères après échec des médicaments usuels car, si on observe certains échecs, de nombreux succès ont été notés améliorant grandement les conditions d'existence de ces enfants.

Un contrôle hématologique s'impose tous les mois à la recherche de signes faisant redouter une aplasie médullaire et toute leucopénie ou anémie trop importante doit faire arrêter le traitement.

E) D'AUTRES MEDICAMENTS SONT A CITER

- 1°) Le Tartrate de dihydro-ergotamine

En intra-musculaire ou en intra-veineuse, il est efficace en quelques heures à raison d'un mg que l'on peut répéter au besoin deux heures plus tard (36).

- 2°) Le Dibromure d'Hexaméthonium

Il donnerait des résultats plus complets et plus durables que ceux de la dihydro-ergotamine.

- 3°) Citons les 19 Norstéroïdes avec lesquels MAMOU (31) a obtenu d'assez bons résultats.

4°) Enfin, il faut souligner la nécessité du repos chez ces petits malades au cours de la crise et à son décours.

EN RESUME

- 1°) Quels que soient les médicaments utilisés, ils n'apportent pas la guérison de la Maladie car elle poursuit son évolution à bas bruit.

- 2°) Si les différents syndromes articulaire, abdominal et fébrile diminuent d'intensité, voire même se raréfient, les perturbations biologiques persistent pendant les accès et restent inchangées.

- 3°) De plus, si l'atteinte rénale existe, elle continue elle aussi son évolution vers une insuffisance rénale d'aggravation progressive.

- 4°) Par contre, certains médicaments par leur action sur les accès paroxystiques soulagent les malades et leur permettent de mener une activité à peu près normale pendant un temps plus ou moins long.

X

- C O N C L U S I O N S -

Nous avons suivi aux Enfants Malades dans le Service du Professeur Agrégé Jacques VIALATTE, six enfants atteints de Maladie Périodique.

Cette entité clinique survient sur un terrain particulier : les Israélites non Aschkénazis originaires les uns de Tunisie, les autres du Maroc, parfois issus de mariages consanguins.

- Cette affection présente souvent un caractère familial frappant les enfants d'une même lignée alors que les parents sont indemnes.

- Les garçons sont en général plus souvent atteints que les filles, bien que dans notre série cette proportion soit inversée.

- L'affection qui débute en règle avant dix ans se caractérise par trois grands syndromes :

- * des douleurs abdominales plus ou moins intenses, s'associant à un degré variable, à une défense abdominale voire une contracture simulant une urgence chirurgicale,

- * des douleurs articulaires fréquentes mais inconstantes siégeant le plus souvent à la tibio-tarsienne, s'accompagnant de signes inflammatoires banaux,

- * la fièvre, classiquement constante, rarement retrouvée dans nos observations ; elle peut réaliser tous les types.

Ces éléments se reproduisent par crise, à intervalle variable, et entre lesquelles l'enfant ne se plaint de rien. On a tendance à y ajouter un quatrième signe inconstant : la splénomégalie.

Dans certains cas, des localisations particulières peuvent être rencontrées : une exophtalmie isolée, transitoire et fugace ; des douleurs musculaires spontanées ou provoquées, entraînant une impotence fonctionnelle, siégeant au mollet, qui est augmenté de volume ; une atteinte rénale, grave, car elle met en jeu le pronostic vital, évoluant souvent vers l'amylose rénale avec insuffisance rénale d'aggravation progressive.

Le diagnostic peut être étayé par des examens complémentaires qui révèlent, outre une anémie fréquente, des signes habituellement rencontrés dans toutes les affections de type inflammatoire.

Parmi les examens plus spécialisés, il faut insister sur la laparoscopie qui permet de faire une biopsie péritonéale et par la même un bilan pronostic.

Néanmoins, le diagnostic de cette affection reste difficile, la certitude ne pouvant être apportée par aucun élément clinique ou paraclinique ; aussi, doit-il rester un diagnostic d'élimination.

Aucune théorie pathogénique n'est pleinement satisfaisante.

La Maladie Périodique serait une maladie chromosomique transmise sur le mode autosomique récessif et non lié au sexe, les accidents paroxystiques de l'affection et l'amylose étant des caractères portés par le même gène mais indépendant l'un de l'autre car de pénétrance différente.

Aucun médicament ne guérit encore à l'heure actuelle la maladie, tous étant purement symptomatiques. De bons résultats cependant ont été obtenus avec les immuno-dépresseurs, les dérivés de la Butazolidine, l'Hexa-hydropyrazine, la Corticostimuline de synthèse relayée par la Prédnisone et l'Hydroxychloroquine.

Ces produits diminuent l'intensité des accès et leur fréquence ; ils permettent à ces enfants de mener une scolarité normale ou voisine de la normale.

Aux doses utilisées, leur tolérance est bonne.

Mais la Maladie Périodique reste une maladie grave par le risque des lésions rénales non modifiées par le traitement quel qu'il soit.

- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - ALKALAY (I.), SHENFIELD (M.), LEVY (E.)
Familial periodic disease with renal damage
J-A-M-A 1959 - "170" - 653
- 2 - ALT et BARKER
Fièvre d'origine inconnue
J-A-M-A 1930 - "94" - 1457
- 3 - ARON-ROSA (D.), MORAX (P.V.)
Manifestations oculaires de la Maladie Périodique
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris
1962 - "113" - 1177
- 4 - BENHAMOU (E.), ALBON (A.), SAYAG (P.)
La Maladie Périodique à propos de 38 cas personnels
Algérie Médicale 1955 - "59" - 809
- 5 - BERNARD (R.), COIGNET (J.), MARUANI (R.)
A propos de neuf cas de Maladie Périodique chez l'enfant
Pédiatrie 1963 - "XVIII" - n°5
- 6 - CAMATTE, ROUQUETTE et RUIZ
Un cas de Maladie Périodique
Soc. Med. Hop. Paris 1953 - "69" - 60
- 7 - CATTAN (R.)
Les néphropathies de la Maladie Périodique
Presse Médicale 1955 - "63" - 237
- 8 - CATTAN (R.) et COLL
Aspect actuel de la Maladie Périodique
Soc. Med. Hop. Paris 9 novembre 1962
- 9 - CATTAN (R.), MAMOU (H.)
Quatorze cas de Maladie Périodique dont huit compliqués de néphropathie
Bull. Soc. Med. Hop. Paris
1951 - "67" - 1104
- 10 - DEBRAY (Ch.), PAOLAGGI (J.A.), MIGNON (M.), MUGUIER (B.), MARCHE (Mme Cl.)
Laparoscopie et biopsie du péritoine dans la Maladie Périodique
Bull. et Mém. Soc. Med. Hop. Paris
1968 - "119" - 915 à 927

- 11 - DROZ (P.)
Sur huit cas de Maladie Périodique intéressant cinq familles
Thèse - Paris - 1969
- 12 - DUCROT (H.), HABIB (R.), SLAMA (R.), MONTERA (H. de)
Anatomie pathologique de l'amylose à propos de quatorze observations
- 13 - EHRENFELD (E.N.), ELIAKIN (M.), RACHMILEWITZ (M.)
Recurrent polyserositis (familial mediterranean fever periodic disease) a report of fifty five cases
Am. Journ. Med. 1961 - "31" - 107
- 14 - EHRENFELD (E.N.) et SHAPIRO (T.R.)
Polysérite: récurrente ("Maladie Périodique" - "Fièvre familiale méditerranéenne") chez l'enfant
Pediatrics 1962 - "30" - 3 - 443 - 449
- 15 - ELIAKIN (M.), BENTAL (E.)
Recurrent polyserositis (Periodic disease)
Arch. Int. Med. 1961 - "108" - 91 à 99
- 16 - ESHOURGES (J.R. d')
Données nouvelles sur la Maladie Périodique
Entretien de BICHAT
Paris Exp. Ed. 1958 - 351 à 354 - "
- 17 - FERRAND et WILDOCHER
La Maladie Périodique
Algérie Médicale 1954 - "54" - 19
- 18 - FOX (M.) et MORELLI (H.)
Periodic fever with renal amyloidosis
New. Engl. Journ. Med. 1960 - "263" - 669
- 19 - GELIN et AZUELOS
Trois observations typiques de Maladie Périodique recueillies en milieu algérien
Soc. Med. Hop. Lyon 5 - "1" - 1953
- 20 - HAMBURGER (M.J.) et COLL
Les manifestations rénales de la Maladie Périodique
Néphrologie II. Ed. Med. Flammarion. Paris 1 vol.

- 21 - HELLER (H.), SOHAR (E.)
Familial Mediterranean Fever
Arch. Int. Med. 1958 - "102" - 50 à 71
- 22 - HELLER (H.), GAFNI (J.), SOHAR (E.), SHAHIN (N.)
The arthritis of familial mediterranean fever
Arthropathy and Rheumatology
Février 1966 - "IX" - n°1
- 23 - HELLER (H.), SOHAR (E.),
Amyloidosis in familial mediterranean fever and independant genetically
determinated character
Arch. of Int. Med. 1961 - "107" - 539
- 24 - JACOBS (J.C.)
Fièvre à étiocholanolone : observation d'un cas chez l'enfant avec péri-
tonite périodique associée à une élévation du taux de l'étiocholanolone
Pediatrics 1964 - "33" - 2 - 284 à 287
- 25 - KAPPAS (A.), PALMER (R.H.), GLIKMAN (P.B.)
Steroïde fever
Am. Journ. Med. 1961 - "31" - 167
- 26 - LAGRUE (G.), MILLIEZ (P.), LAROCHE (Cl.) et SAMARCQ (P.)
Syndrome néphrotique amyloïde et Maladie Périodique
- 27 - LIEVRE (J.A.), CAMUS (J.P.), BONToux (D.)
Les signes articulaires de la Maladie Périodique
Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris
1962 - "113" - 1170 à 1176
- 28 - MALLARME (J.), STUHL (L.), ARNULJ (G.)
Notions apportées par la lymphographie dans la Maladie Périodique
Journ. Electro-Radiol. 1965 - "46" - 855
- 29 - MAMOU (H.)
La Maladie Périodique
Un volume - Paris Expansion Scientifique Française - Masson Ed. 1956
- 30 - MAMOU (H.)
Traitement de la Maladie Périodique par les immuno-suppresseurs
Sem. Hop. Paris 1970 - "46" - n°29 - 2030 à 2034

- 31 - MAMOU (H.), NAHUM (A.)
Essai de traitement de la Maladie Périodique par les 19 nor-stéroïdes
Sem. Hop. Paris 1964 - "40" - 28 - 1218 à 1221
- 32 - MELEKIAN (B.)
La Maladie Périodique chez l'enfant
Encyclop. Med. Chirurg. Pédiatrie
1 - 1967 4078 U 10 4 pages
- 33 - MERY (J. Ph.), MONTERA (H. de), HAMBURGER (M.J.)
Les néphropathies de la Maladie Périodique
Bull. Soc. Med. Hop. Paris
1962 - "113" - 1162
- 34 - MERY (J. Ph.), PATTE (J.D.)
Le rein dans la Maladie Périodique
Act. Nephrol. de l'Hôpital Necker 1962
- 35 - MREJEN (D.)
Contribution à l'étude de la Maladie Périodique à propos de quatre nouvelles observations familiales
Thèse Médecine Toulouse 1967 - n°10
- 36 - SARLES (H.), BERNARD (P.)
Maladie Périodique - Constatation d'une intense vasodilatation par laparoscopie - Action de la dihydroergotamine
Marseille Med. 1956 - "93" - 231
- 37 - SEBAOUM (J.)
La Maladie dite Périodique - A propos de trois observations personnelles
Thèse - Paris - n°552 - 1954
- 38 - SEZE (J.)
Aux confins de la rhumatologie
Paris Exp. Scient. Masson Ed. 1964
- 39 - SIEGAL (S.)
Familial polyserositis; analysis of fifty cases
Am. Journ. Med. 1964 - "36" - 893 à 918
- 40 - SIGUIER (F.), GODEAU (P.), LEVY (R.)
La Maladie Périodique
Rev. du Prat. Paris 1966 - "16" - 1125

- 41 - SIGUIER (F.)
La Maladie Périodique
In maladies vedettes
Un vol. Paris Masson Ed. 1957
- 42 - SIGUIER (F.), ZARA (M.), FUNCK-BRENTANO (J.M.), LAGRUE (G.)
Réflexions sur la Maladie Périodique
Sem. Hop. Paris 1963 - "29" - 3649
- 43 - SOHAR (E.), PRASS (M.), HELLER (J.)
Genetic of familial mediterranean fever - A disorder with recessive inheritance in non aschkenazis jews and Armenians
Arch. Int. Med. 1961 - "107" - 529
- 44 - SOHAR (E.), PRASS (M.), GAFNI (J.), HELLER (J.)
Familial mediterranean fever - A survey of 470 cases and reviews of the litterature
Am. Journ. Med. 1967 - "43 " - 227 -

Vu, Le Président de Thèse

Professeur MOZZICONACCI

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Le Doyen H. JEROME

